

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MAR DEL PLATA
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA EN
MATERIALES

Diseño Multiescala de Estructuras Porosas Inspiradas en el Hueso Trabecular

Tesis presentada por
Lucas Colabella
para optar por el grado académico de
Doctor en Ciencia de Materiales

Trabajo desarrollado en el
Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de
Materiales,
INTEMA (UNMdP-CONICET)
Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Director: Adrián Cisilino
Codirector: Josefina Ballarre

Febrero de 2018

RESUMEN

El hueso trabecular es un material altamente poroso, heterogéneo y anisotrópico que se puede encontrar en las epífisis de los huesos largos y en la estructura vertebral. La arquitectura jerárquica hace del hueso trabecular un excelente ejemplo de un material natural liviano que combina resistencia con dureza. Esta excepcional combinación de propiedades hace interesante el uso del hueso para el diseño de materiales bioinspirados, que son el punto de partida para el diseño de estructuras que sean livianas y resistentes. Además, una mejor comprensión de la mecánica del hueso trabecular es de interés para el diagnóstico de enfermedades óseas, la evaluación del riesgo de fractura y para el diseño de huesos y andamios óseos para la ingeniería de tejidos. En este contexto, es el objetivo de este trabajo desarrollar e implementar una herramienta computacional para el diseño multiescala de sólidos porosos con microarquitecturas inspiradas en la del hueso trabecular para uso general y en aplicaciones de bioingeniería.

La tesis comienza con la caracterización del comportamiento elástico del hueso trabecular, para lo que se implementa una herramienta de homogenización computacional basada en el método numérico iterativo de la transformada rápida de Fourier (FFT) propuesto por Moulinec y Suquet. No existen antecedentes sobre la utilización del método de FFT a la mecánica ósea, por lo que en este trabajo se realizan aportes originales.

La microestructura biomimética parametrizada introducida por Kowalczyk es la utilizada en este trabajo, para la que se desarrolla un esquema de optimización que determina la microestructura que mejor reproduzca las simetrías elásticas de una muestra de hueso natural objetivo. Cuando se analizan los tensores de elasticidad de las muestras naturales y sus correspondientes artificiales se puede ver que las microestructuras artificiales son en general más rígidas, por lo que la microestructura parametrizada debe tener, en promedio, la mitad de la rigidez de la muestra natural objetivo.

Las microestructuras naturales y sus equivalentes artificiales fueron comparadas en términos de su comportamiento ultrasónico a través de modelos computacionales de transmisión. Estos modelos reproducen las condiciones de ensayos de ultrasonido cualitativo (QUS) y permiten determinar la velocidad de propagación del sonido (SOS). Este estudio se realiza para 23 muestras de hueso trabecular, encontrándose una discrepancia promedio del 15%.

Finalmente, se desarrolla una herramienta de optimización multiescala para maximizar la rigidez de cuerpos elásticos con microestructuras biomiméticas parametrizadas. La implementación combina un modelo de elementos finitos que evalúa la rigidez del cuerpo en la macroescala con un algoritmo de optimización de punto interior para determinar los valores locales óptimos de las variables de diseño. La herramienta de optimización es utilizada para la resolución de una serie de problemas. En primer lugar, se demuestra la efectividad de la herramienta mediante la solución de cuatro problemas de evaluación cuyos resultados se comparan con soluciones de referencia obtenidas empleando optimización topológica. Los resultados de optimización multiescala son coherentes con las soluciones de optimización topológica de referencia, produciendo, en todos los casos, diseños más eficientes. Luego, se explora la capacidad de la herramienta para reproducir la microestructura de un fémur proximal sometido a cargas fisiológicas normales. El modelo predice exitosamente las principales características de la disposición espacial de las microestructuras trabeculares y corticales en el fémur.

ABSTRACT

Cancellous bone is a highly porous, heterogeneous, and anisotropic material which can be found at the epiphyses of long bones and in the vertebral bodies. The hierarchical architecture makes of cancellous bone a prime example of a lightweight natural material that combines strength with toughness. This exceptional combination of properties arouses the interest to use bone as a basis for the design of bioinspired materials, which offer a path towards solving the challenge of designing structures that are both light and strong. Furthermore, to better understand the mechanics of cancellous bone is of interest for the diagnosis of bone diseases, the evaluation of the risk of fracture, and for the design of artificial bones and bone scaffolds for tissue engineering. Within this context, it is the objective of this work to develop and implement computational tools for the multi-scale design of porous solids with microarchitectures inspired by trabecular bone for general purpose and in bioengineering applications.

This thesis begins with the multi-scale characterization of the elastic behavior of trabecular bone. For this purpose, a computational homogenization tool based on the Fast Fourier Transform (FFT) method by Moulinec and Suquet is implemented. This is a nouvelle application of the FFT method to bone mechanics, so original contributions are made in the field of computational mechanics.

The parameterized artificial trabecular microstructure by Kowalczyk is studied in detail, and its ability to mimic the anisotropic elastic response of natural cancellous bone is shown. An original optimization scheme based in the elastic-tensor symmetries is developed to obtain the artificial microstructure that better mimics the elastic response of a target natural bone specimen. A study made on 146 natural cancellous bone samples resulted in artificial microstructures whose elastic tensors have symmetries that differ, in average, 6% with respect to those of the natural samples. It is found that mimetic microstructures are more efficient in terms of stiffness per mass unit, being them around twice stiffer than natural bone. A strategy based on the scaling of the material rigidity is proposed to compensate the microstructure stiffness deviation.

The natural and artificial microstructures are compared in terms of their ultrasonic behaviors through the computational simulation of ultrasound transmission tests. A study conducted on 23 natural bone samples resulted in an average difference of 15% between the speed of sound of the natural and the mimetic microstructures.

Finally, a new multiscale optimization method is developed to maximize the rigidity of elastic bodies with parameterized biomimetic microstructures. The implementation combines a finite element model to evaluate the stiffness of the body at the macroscale with an internal point optimization algorithm to determine the optimal values of the artificial microstructure parameters and orientation over the body domain. The optimization method is shown for a series of problems. First, the effectiveness of the tool is demonstrated by solving four evaluation problems whose results are compared with reference solutions obtained through topological optimization. It is found that the multi-scale optimization produces, in all cases, more efficient designs. Secondly, the ability of the multi-scale optimization method to reproduce the microstructure of a bone is explored via the analysis of a proximal femur subjected to physiological loads. The model successfully predicts the main features of the spatial arrangement of femur trabecular and cortical microstructures.

A final chapter with a compendium of the results and conclusions and a proposal for future work closes the thesis.

ÍNDICE

Resumen.....	i
Abstract.....	iii
Índice	v
1 Introducción	1
1.1 Motivación.....	1
1.2 Objetivos.....	4
1.3 Antecedentes	4
1.4 Organización de la Tesis.....	6
2 Hueso Trabecular y Andamios Óseos	9
2.1 Estructura del Hueso.....	9
2.2 Caracterización Estructural del Hueso	11
2.3 Hueso Trabecular.....	13
2.4 Tejido Óseo Trabecular.....	14
2.5 Andamios Óseos.....	16
2.5.1 Ingeniería de tejidos.....	16
2.5.2 Función de los andamios óseos	17
2.5.3 Requerimientos.....	17
2.5.4 Diseño.....	18
2.5.5 Técnicas de fabricación convencionales	19
2.5.6 Fabricación aditiva	19
2.6 Hipótesis de Trabajo	21
3 Homogenización Computacional.....	23
3.1 Método de Homogenización Asintótica	24
3.2 Descomposición del Tensor Elástico.....	27
3.2.1 Vector elástico	27
3.2.2 Descomposición del tensor elástico por proyección	29
3.3 El Método de FFT	31
3.3.1 Elemento de volumen representativo	32
3.3.2 Problema auxiliar	32
3.3.3 La ecuación periódica de Lippmann-Schwinger	33

3.3.4	Algoritmo básico	33
3.3.5	Esquema basado en el campo de polarización	34
3.3.6	Test de convergencia.....	35
3.3.7	Implementación	37
3.3.8	Post-procesamiento	37
3.4	Muestras	38
3.4.1	Muestras artificiales	38
3.4.2	Muestras naturales	39
3.5	Construcción de los Modelos	41
3.6	Resultados y Discusión.....	43
3.6.1	Muestras Artificiales.....	43
3.6.2	Muestras Naturales.....	46
3.7	Conclusiones	50
4	Microestructuras Trabeculares Artificiales.....	53
4.1	Propiedades Elásticas del Hueso Trabecular.....	54
4.1.1	Datos experimentales	54
4.1.2	Análisis de simetría.....	55
4.2	Selección de la Microestructura Biomimética	56
4.2.1	La microestructura celular parametrizada	57
4.2.2	Análisis de homogenización y comparación con muestras reales	57
4.2.3	Interpolación Polinómica	61
4.3	Optimización	63
4.3.1	Formulación del problema.....	63
4.3.2	Algoritmos.....	65
4.3.3	Verificación y puesta a punto del algoritmo.....	66
4.4	Aplicación a Muestras Trabeculares Naturales	69
4.4.1	Muestras humanas	69
4.4.2	Muestras bovinas.....	71
4.5	Conclusiones	73
5	Análisis por Ultrasonido	75
5.1	Fundamentos de ultrasonido.....	75
5.1.1	Variables características.....	76
5.1.2	Velocidad del sonido.....	76
5.1.3	Tensión.....	77
5.1.4	Impedancia acústica	77
5.1.5	Intensidad acústica	77
5.1.6	Velocidad del sonido en un medio homogéneo.....	77

5.2	Propagación Ultrasónica en Huesos	78
5.3	Caracterización del Hueso Trabecular Mediante Ultrasonido	79
5.3.1	Cálculo de la BUA	81
5.3.2	Cálculo de la SOS.....	81
5.4	Modelado Computacional de los Ensayos de QUS	82
5.5	Muestras	84
5.5.1	Muestras naturales.....	84
5.5.2	Muestras artificiales	85
5.6	Resultados	87
5.7	Conclusiones	101
6	Optimización Multiescala.....	103
6.1	Conceptos de Optimización	104
6.2	El Problema Mecánico Multi-Escala	105
6.3	Optimización Multiescala.....	107
6.3.1	Solución de elementos finitos.....	107
6.3.2	Optimización de la respuesta estructural macroscópica.....	107
6.3.3	Algoritmo.....	108
6.3.4	Sensibilidad de la respuesta mecánica macroscópica a cambios microestructurales.....	110
6.3.5	Filtrado de los parámetros.....	111
6.4	Implementación.....	112
6.4.1	Tamaño del problema y límites sobre los parámetros	112
6.4.2	Restricciones lineales	112
6.4.3	Restricciones no lineales.....	113
6.4.4	Punto inicial.....	113
6.4.5	Función objetivo.....	113
6.4.6	Derivadas primeras	114
6.4.7	Derivadas segundas	114
6.4.8	Criterios de parada.....	114
6.5	Puesta a Punto del Algoritmo.....	114
6.5.1	Criterios de parada.....	114
6.5.2	Punto inicial.....	115
6.5.3	Cálculo de la sensibilidad.....	118
6.5.4	Evaluación de las funciones polinómicas	118
6.5.5	Filtrado de los parámetros.....	119
6.6	Conclusiones	121
7	Casos de Análisis.....	123

7.1	Problemas de Evaluación	123
7.2	Extremo Proximal del Fémur.....	135
7.2.1	Descripción del problema y el modelo.....	135
7.2.2	Resultados y discusión	137
7.3	Conclusiones	147
8	Conclusiones y Trabajo Futuro	149
8.1	Resultados y conclusiones.....	149
8.2	Trabajos Futuros.....	151
Apéndices		153
A	Mimetización de Muestras Humanas.....	155
B	Mimetización de Muestras Bovinas	157
C	Métodos Numéricos de QUS	159
C.1	Modelo	159
C.2	Configuración del Modelo y Parámetros.....	161
C.3	Método de Diferencias Finitas en el Dominio del Tiempo	161
D	Rotación de las Muestras	167
E	Selección del Tamaño de Paso	171
F	Selección del Algoritmo de Optimización.....	173
G	Resultados de Optimización	181
H	Publicaciones y Presentaciones en Congresos	187
Bibliografía.....		189



INTRODUCCIÓN

1.1 MOTIVACIÓN

Los nuevos materiales son, en muchos casos, el único camino para responder a las exigentes demandas por seguridad, eficiencia y desarrollo sostenible en términos de consumo de energía y reducción de la polución. En general, los materiales naturales (o biológicos) poseen notables propiedades mecánicas si se las compara con la relativa debilidad de los constituyentes con los que están ensamblados¹. Los materiales bioinspirados han dado lugar a nuevas filosofías de diseño que combinan la ciencia y tecnología de materiales, las ciencias de la vida, la simulación y el modelado computacional y las nuevas tecnologías de fabricación. El esqueleto de una esponja de mar (Figura 1.1(a)), por ejemplo, exhibe niveles jerárquicos de complejidad asombrosos, cada uno de los cuales proporciona los componentes esenciales del diseño estructural necesarios para convertir un material frágil como la sílice en una sofisticada obra maestra de la evolución arquitectónica. Elementos estructurales similares a los del esqueleto de la esponja se encuentran en obras maestras avanzadas de ingeniería estructural, como la Swiss Re Tower en Londres, el Hotel De Las Artes en Barcelona y la Torre Eiffel en París, que se ilustran en los insertos de la Figura 1.1(a)². Otro ejemplo son las conchas de caracol cuya estructura laminar jerárquica de tres niveles crea vías de desviación de fisuras durante la carga; esta estructura inspira el desarrollo de materiales de alta dureza. La Figura 1.1(b) muestra un compuesto inspirado en las conchas marinas construido mediante fabricación aditiva³.

Es de interés para este trabajo el comportamiento mecánico de los huesos. Como todos los órganos del cuerpo, los huesos tienen una estructura jerárquica que se extiende sobre varios órdenes de magnitud, desde la macro escala (del orden de centímetros) hasta la escala nanométrica de las matrices extra celulares. Esta disposición de los componentes

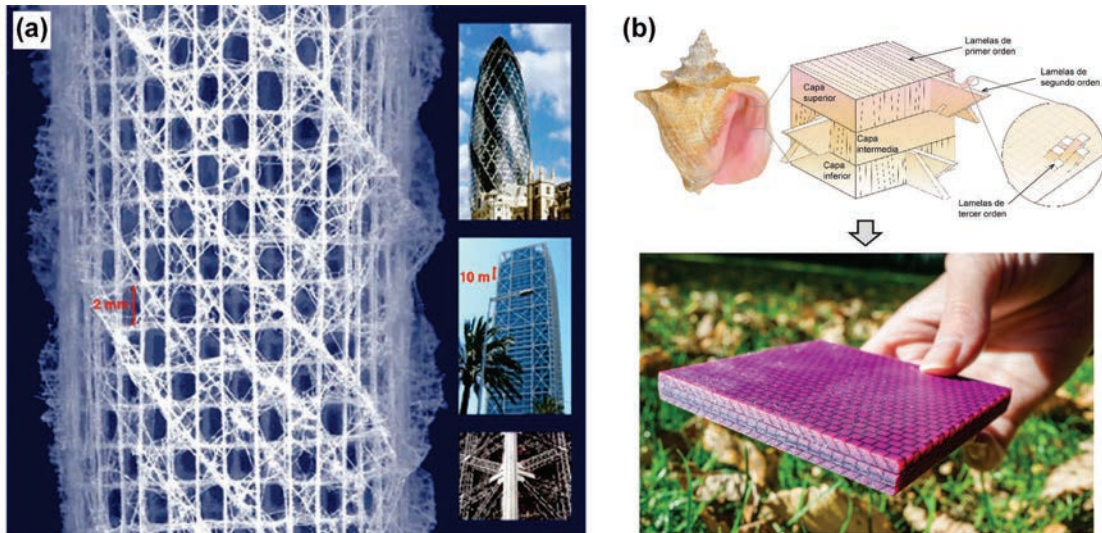


Figura 1.1. (a) Esqueleto de una esponja de mar y estructuras inspiradas en ella². (b) compuesto inspirado en las conchas marinas creado empleando fabricación aditiva³.

en diversos niveles jerárquicos permite combinar propiedades, tales como alta rigidez y dureza. Además, el hueso tiene la capacidad de adaptarse al variar su estructura con el objetivo de desempeñar múltiples funciones. Por ejemplo, las alas de las aves tienen estructuras optimizadas para proporcionar la rigidez requerida con el mínimo peso. La Figura 1.2(a) muestra un material multifuncional experimental desarrollado a partir de estas estructuras². Otro ejemplo es el pabellón totalmente impreso en 3D inspirado en la microestructura de los huesos (Figura 1.2(b)) que diseñó y construyó el equipo de investigación de la escuela de arquitectura Politécnica de Milán. Este pabellón es un prototipo innovador y liviano que explora soluciones sostenibles para el abastecimiento de materiales y utiliza una técnica de construcción que minimiza el uso de material⁴. Jens Bauer en el Instituto de Tecnología de Karlsruher (KIT) y sus colegas han desarrollado el material mostrado en la Figura 1.2(c) inspirándose en la estructura del hueso trabecular.

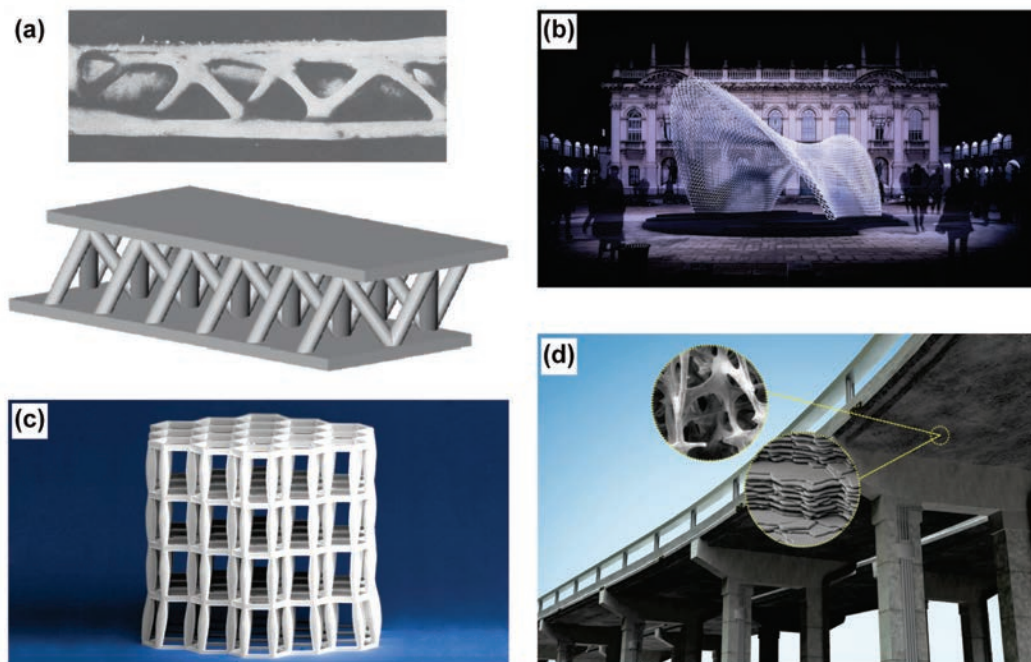


Figura 1.2. Materiales y estructuras inspiradas en el hueso.

Este material es menos denso que el agua, pero tan resistente como algunas formas de acero⁵. Investigadores del MIT están buscando tecnologías para aumentar la resistencia y durabilidad de construcciones civiles mediante el reemplazo total o parcial del cemento por materiales naturales como huesos, conchas y esponjas marinas (Figura 1.2(d))⁶.

Al mismo tiempo, el entendimiento de la mecánica de las estructuras óseas es relevante para la ingeniería médica. El aumento en la esperanza de vida trae consigo dos problemas de salud de alto impacto social: la osteoporosis y la estabilidad de implantes quirúrgicos. La osteoporosis es una patología que provoca la disminución de la masa ósea y el deterioro de su calidad y microarquitectura, con el consiguiente incremento del riesgo de fractura. La International Osteoporosis Foundation coloca a la osteoporosis en el segundo lugar como un problema crítico de salud luego de las enfermedades cardiovasculares (ver estadísticas en <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>). Resulta por lo tanto de relevancia disponer de métodos y herramientas para medir y determinar la calidad del hueso que sirvan para predecir el riesgo de fractura. En este mismo sentido, la comprensión detallada del comportamiento mecánico de las microestructuras óseas es relevante para la investigación sobre andamios óseos que induzcan y guíen el crecimiento del hueso. La Figura 1.3 muestra un ejemplo de un andamio óseo fabricado mediante impresión 3D⁷. Las microestructuras de los andamios necesitan conjugar no solo capacidad de soporte estructural, sino también de transporte de nutrientes y moléculas hacia su interior para promover el crecimiento interno celular, facilitar la vascularización del tejido y remover desperdicios. Las tecnologías actuales de imágenes médicas, diseño y modelado computacional y fabricación 3D permiten diseñar y construir andamios óseos personalizados según los requisitos del paciente. La Figura 1.4 ilustra la integración de estas tecnologías para desarrollar un andamio en la región del cóndilo de la mandíbula⁷.

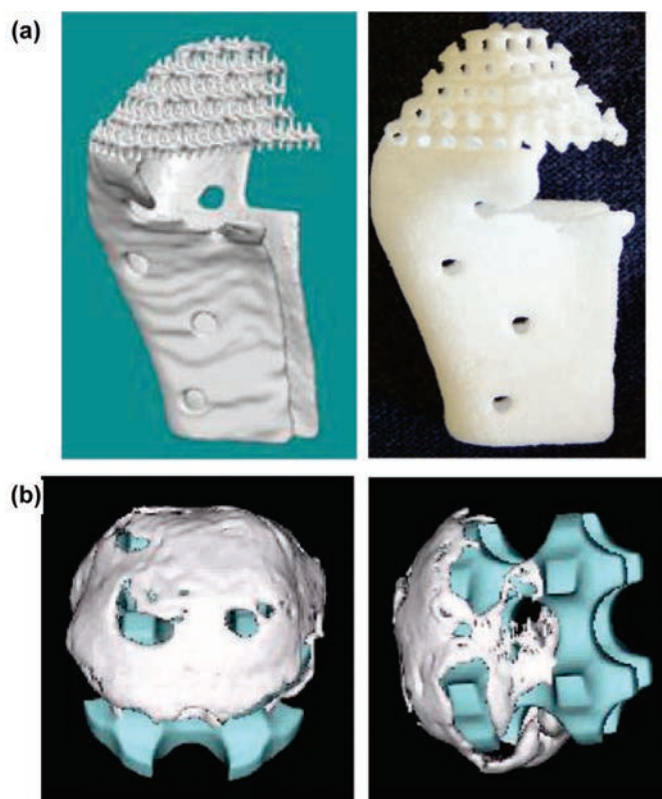


Figura 1.3. Ejemplos de andamios construidos mediante fabricación aditiva. **(a)** diseño y andamio fabricado. **(b)** Vista del crecimiento óseo sobre la microestructura del andamio. El hueso se muestra en blanco y el andamio en azul⁷.

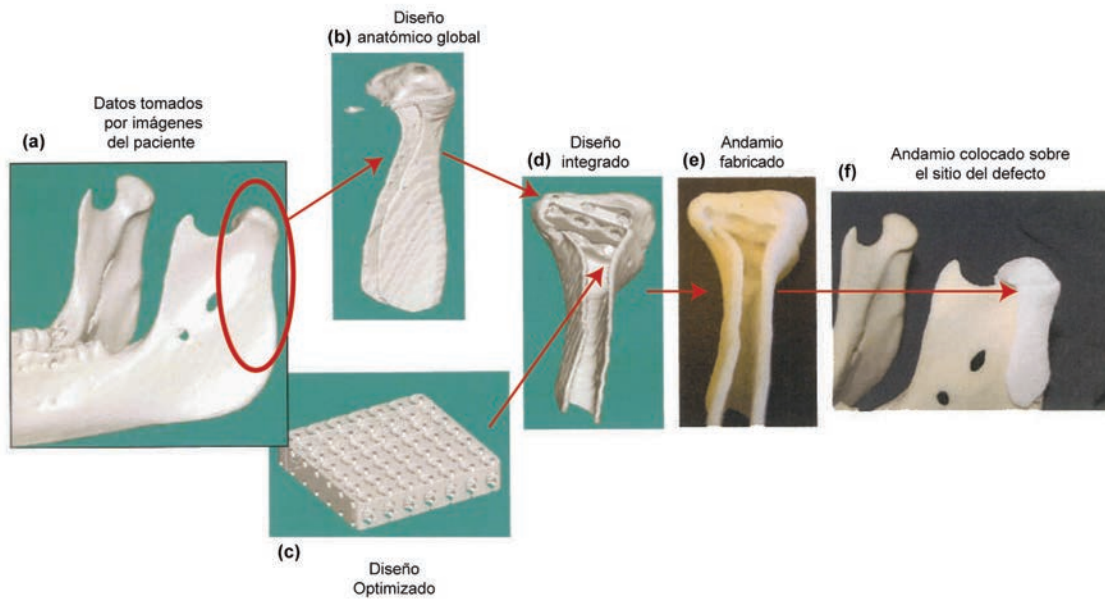


Figura 1.4. Procedimiento basado en imágenes para producir un andamio que se adapte al sitio de anatómico previsto⁷.

1.2 OBJETIVOS

Este trabajo plantea como objetivo general estudiar y caracterizar el comportamiento elástico del hueso trabecular para

- aprovechar sus excelentes prestaciones estructurales para el diseño innovador de componentes mecánicos,
- mejorar técnicas de diagnóstico médico para determinar la calidad del hueso y
- diseñar huesos artificiales, implantes y andamios óseos.

Para esto se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Desarrollar una herramienta computacional para caracterizar (homogenizar) el comportamiento elástico del hueso trabecular a partir de su topología y las propiedades mecánicas de sus constituyentes.
- Diseñar una microestructura artificial con un comportamiento elástico mimético al del hueso trabecular.
- Desarrollar e implementar una herramienta computacional de optimización multiescala para el diseño de sólidos macroscópicos construidos con las microestructuras artificiales miméticas.

1.3 ANTECEDENTES

Los avances en la tecnología de imágenes 3D y la potencia de cálculo computacional han mejorado los métodos clásicos para evaluar las propiedades mecánicas del hueso trabecular, que son clave para determinar el riesgo de una fractura osteoporótica^{8,9}. Estos avances han hecho posible la construcción de modelos de elementos finitos (FE) de alta resolución a partir de microarquitecturas óseas que son digitalizadas usando micro tomografía computada (micro-TC). El análisis de elementos finitos (FEA) es empleado para calcular las propiedades elásticas efectivas del hueso¹⁰⁻¹³, para predecir su

resistencia¹⁴ y como parte de análisis multiescala sofisticados^{15,16}. Estos modelos asignan a las trabéculas las propiedades mecánicas de la matriz mineral, la que se asume lineal elástica y es caracterizada generalmente por medio de ensayos de micro y nano indentación^{17,18}. También han sido considerados comportamientos no lineales más elaborados; por ejemplo, Schwiedrzik et al.¹⁹ introdujeron un modelo cohesivo-friccional para capturar los efectos que llevan a la falla del hueso trabecular. También hay modelos que toman en cuenta la presencia de los fluidos intersticiales en la microestructura trabecular para evaluar efectos viscosos²⁰ y la permeabilidad del hueso²¹.

En las últimas décadas, las tecnologías de ultrasonido cuantitativo (QUS) han sido introducidas para medir *in vivo* el estado del esqueleto empleando mediciones de parámetros de ultrasonido en diferentes sitios, tales como el calcáneo²², las falanges²³, el radio^{24,25}, la tibia²⁶, y el fémur proximal²⁷. Los parámetros de QUS son factores clínicos predictivos bien establecidos del riesgo de fractura para la predicción de la osteoporosis. Muchas otras patologías pueden también beneficiarse de las mediciones por ultrasonido.

El método basado en la transformada rápida de Fourier (FFT), originalmente introducido por Moulinec y Suquet²⁸, ha ganado popularidad en el cálculo de las propiedades homogenizadas de materiales compuestos, presentándose como una alternativa a implementaciones computacionales clásicas de los ensayos de homogenización mediante FEA. El método de FFT está basado en la solución de la ecuación de Lippmann-Schwinger de manera iterativa para lo que hace uso del operador de Green asociado a un material lineal de referencia. El método no requiere mallado y puede lidiar con microestructuras complejas arbitrarias que son provistas a través de imágenes segmentadas de materiales reales. Su implementación es fácilmente paralelizable y puede sacar ventaja de unidades de procesamiento gráfico (GPU) para acelerar los cálculos de FFT. El método de FFT ha sido aplicado en elasticidad lineal²⁹, termoelasticidad³⁰, termoplasticidad³¹, tensiones residuales³², flujo de Stokes en sólidos porosos³³, así como también en problemas térmicos³⁴, eléctricos^{35,36}, de acoplamiento termo-magneto-electro-elástico³⁷ y ópticos³⁸.

Las microestructuras parametrizadas ofrecen una alternativa versátil para estudiar el hueso trabecular. Estas microestructuras están formadas arreglos de placas y barras descritas por un número reducido de micro parámetros geométricos. A pesar de que estas microestructuras pueden ser criticadas por no ser totalmente realistas, su principal ventaja es que sus propiedades pueden ser expresadas como funciones continuas explícitas de los micro parámetros geométricos. Además, los modelos basados en morfometría local, compuestos de placas y barras individuales, han ayudado a entender como los cambios estructurales locales influyen en la resistencia del hueso^{39,40}. Es crucial para el modelado de la evolución de la microestructura a gran escala contar con relaciones explícitas entre los parámetros geométricos y las propiedades mesoscópicas. Estas relaciones permiten formular el problema simplemente como la evolución de un conjunto de variables escalares, lo cual es mucho más eficiente en términos de costo computacional que el análisis de la evolución geométrica de ciertas componentes de las microestructuras óseas reales basadas en micro-TC. Ejemplos de microestructuras trabeculares artificiales parametrizadas son las desarrolladas por Kowalczyk⁴¹ y Dagan et al.⁴², las cuales han sido exitosamente empleadas en el modelado de cambios a largo plazo en las propiedades morfológicas y mecánicas del hueso trabecular en el fémur proximal; ver Be'ery-Lipperman y Gafni⁴³ y Kowalczyk⁴⁴, respectivamente. Las microestructuras trabeculares artificiales han sido también usadas para el desarrollo de modelos continuos para describir la respuesta tensión-deformación del hueso

trabecular^{45,46} y el colapso plástico multiaxial y el criterio de falla⁴⁷ por medio de análisis de homogenización.

Las propiedades homogenizadas de los modelos paramétricos del hueso trabecular pueden ser integradas en métodos de optimización multiescala para el diseño de substitutos óseos y andamios naturales⁷ para ingeniería de tejidos. Estos métodos siguen la estrategia denominada Materiales por Diseño (MbD)⁴⁸, que consiste en diseñar la estructura de un material en una subescala para hacer que el material en sí, o un cuerpo hecho de este material, sea el más adecuado para una aplicación específica. Desde el punto de vista computacional, MbD puede formularse como un problema de optimización estructural donde la función de costo se define en la macroescala y las variables de diseño están en la microescala; el objetivo es obtener la distribución de la microestructura sobre el dominio de la macroestructura que resulta en el mínimo de una determinada función de costo^{49,50}. El material resultante puede asimilarse a un material funcionalmente graduado (FGM) ya que la microestructura cambia suavemente de un punto a otro de la macroescala. Tales estructuras pueden ser fabricadas por medio de tecnologías de impresión 3D^{51,52}.

1.4 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS

La tesis se organiza en cuatro bloques. El primero está dado por el Capítulo 2, donde se presenta una descripción general del hueso y de su estructura, que es seguida de la descripción de la estructura y composición del hueso trabecular, y de los métodos disponibles para caracterizar sus propiedades mecánicas y estructurales. A partir de la revisión de estos conceptos se formulan las hipótesis de trabajo. Los bloques 2 a 4 se relacionan con los tres objetivos específicos planteados en la Sección 1.2.

En el Capítulo 3, se implementa el método de FFT para calcular las propiedades elásticas anisotrópicas homogenizadas del hueso trabecular. El desempeño del método es evaluado para microestructuras óseas naturales y artificiales. La aplicación al hueso natural incluye el análisis de muestras de dos fuentes: cabezas femorales bovinas y fémures implantados de ratas macho Hokkaido adultas (12 semanas); para las microestructuras artificiales se utilizan las celulares parametrizadas introducidas por Kowalczyk⁴¹. No existen antecedentes sobre la utilización del método de FFT a la mecánica ósea, por lo que este capítulo realiza aportes originales sobre la preparación de los modelos, el análisis de los resultados, el desempeño computacional y las limitaciones del método.

El tercer bloque se enfoca en el diseño de una microestructura artificial que reproduzca el comportamiento elástico del hueso trabecular. Para esto, en el Capítulo 4 las microestructuras trabeculares parametrizadas introducidas por Kowalczyk⁴¹ son analizadas en función de su habilidad para reproducir la respuesta elástica del hueso trabecular natural. Las microestructuras artificiales son comparadas con muestras de hueso natural en términos de sus simetrías elásticas. Se propone una representación parametrizada de la matriz elástica de las microestructuras artificiales que es luego utilizada para formular dos estrategias de optimización para encontrar la microestructura parametrizada que mejor reproduce la respuesta elástica de una muestra de hueso natural: un algoritmo de Programación Cuadrática Secuencial que minimiza la norma de la diferencia entre las matrices elásticas, y un algoritmo de Búsqueda de Patrones que minimiza la diferencia entre las descomposiciones en simetrías elásticas. Ambas estrategias usan los parámetros geométricos como variables de diseño. En el Capítulo 5 se comparó el comportamiento ultrasónico de 23 muestras naturales con sus

correspondientes contrapartes miméticas que resultan del esquema de optimización. Para esto se modelan ensayos de propagación ultrasónica *in vitro* mediante el método de diferencias finitas en el dominio del tiempo (FDTD). Las comparaciones se realizan en términos de dos parámetros típicos de las técnicas de ultrasonido cuantitativo (QUS): la velocidad del sonido (SOS) y la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA). Se investiga también la posible correlación entre los parámetros de QUS con sus simetrías elásticas tanto para las trabéculas naturales como para sus correspondientes artificiales. Este bloque contiene resultados originales sobre la metodología para el diseño de las microestructuras trabeculares miméticas y la evaluación de su comportamiento ultrasónico.

El tercer bloque comprende los Capítulos 6 y 7. En el Capítulo 6 se desarrolla una herramienta de optimización multiescala para maximizar la rigidez de cuerpos elásticos con microestructuras biomiméticas parametrizadas. La herramienta de optimización utiliza como variables de diseño los micro parámetros y la orientación de la microestructura. La implementación combina un modelo de elementos finitos que evalúa la rigidez del cuerpo en la macroescala con el algoritmo de optimización de punto interior IPOpt (Interior Point Optimizer) de Wächter & Biegler⁵³ para determinar los valores locales óptimos de las variables de diseño. Se discuten y analizan en detalle aspectos asociados a la implementación del algoritmo para obtener una herramienta versátil, eficiente y apta para resolver problemas tridimensionales de gran escala. En el Capítulo 7 se aplica la herramienta de optimización a la resolución de una serie de problemas. En primer lugar, se demuestra la efectividad de la herramienta mediante la solución de cuatro problemas de evaluación cuyos resultados se comparan con soluciones de referencia obtenidas empleando optimización topológica. Finalmente, se explora la capacidad de la herramienta para reproducir la microestructura de un fémur proximal sometido a cargas fisiológicas normales.

Las conclusiones de la tesis se resumen en el Capítulo 8 donde también se proponen algunos trabajos futuros.

Se adjuntan a lo anterior una serie de apéndices con el material que no fue incluido en el cuerpo de los capítulos a efectos de facilitar su presentación y lectura, y copias de los trabajos publicados en revistas científicas.

2

HUESO TRABECULAR Y ANDAMIOS ÓSEOS

En este capítulo se presenta una descripción general del hueso y de su estructura, que es seguida de la descripción de la estructura y composición del hueso trabecular, y de los métodos disponibles para caracterizar sus propiedades mecánicas y estructurales. A partir de la revisión de estos conceptos se formulan las hipótesis de trabajo.

2.1 ESTRUCTURA DEL HUESO

El hueso es un tejido especializado que tiene funciones fisiológicas fundamentales. Su dureza, elasticidad, y su baja plasticidad y fragilidad lo hacen un tejido de soporte ideal tanto estático como dinámico, es decir, para la inserción de músculos y la protección de tejidos blandos, órganos y la medula ósea. Además, junto con el intestino y el riñón, contribuye a la regulación del calcio. El arreglo de su microestructura y la presencia de cavidades en su interior le dan al hueso una relación óptima entre masa y resistencia⁵⁴.

El tejido óseo tiene una estructura jerárquica con varias escalas o niveles, interacciones específicas entre estos niveles y una arquitectura altamente compleja, lo que le permite cumplir sus funciones mecánicas y biológicas. Katz et al.⁵⁵ distinguen cinco niveles de organización jerárquica, mostrados en la Figura 2.1: (i) la macroescala, de entre varios milímetros a varios centímetros, dependiendo de la especie, que contiene el hueso completo; (ii) la mesoescala, de entre varios cientos de micrones a varios milímetros, donde se pueden distinguir el hueso cortical y el hueso trabecular; (iii) la microescala, de entre unas decenas a cientos de micrones, en la que el hueso cortical está constituido por osteonas y lamelas intersticiales, y en el hueso trabecular se pueden observar las

trabéculas individuales; (iv) la sub-microescala, de unos pocos micrones, que es la escala de las lamelas; y (v) la nanoescala, de unas decenas de nanómetros, donde se pueden distinguir los componentes elementales (hidroxiapatita y colágeno) de los tejidos mineralizados⁵⁶.

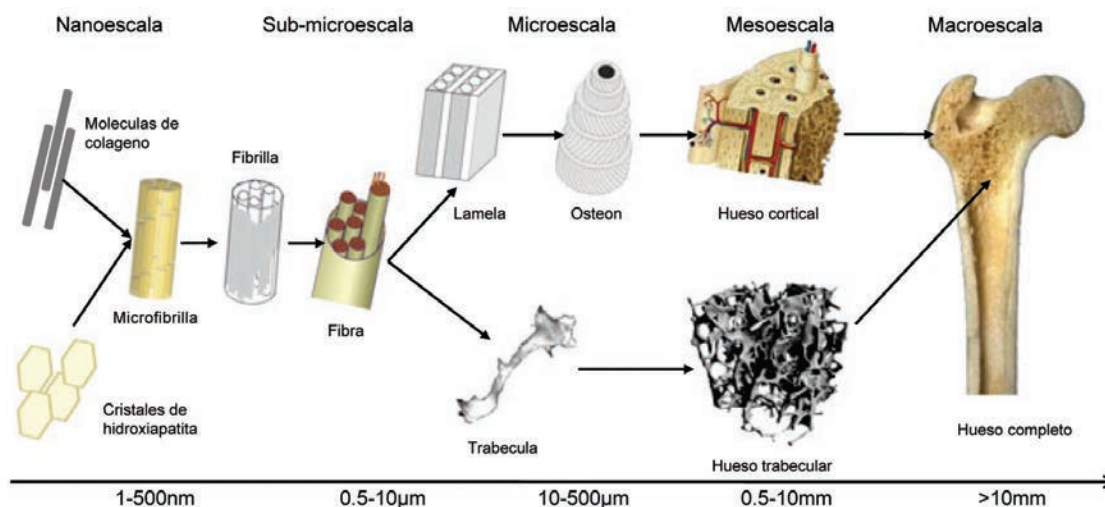


Figura 2.1. Estructura jerárquica multiescala del hueso.

Aproximadamente 80% de la masa del esqueleto en un humano adulto es hueso cortical, que forma la pared externa de los huesos y cumple una función de protección y de soporte del esqueleto. El 20% restante de la masa ósea es hueso trabecular. La distribución de hueso cortical y trabecular varía ampliamente entre los diferentes huesos. Por ejemplo, el cúbito contiene 92% de hueso cortical y solamente 8% de hueso trabecular, mientras que una vértebra típica consiste en 62% de hueso cortical y 38% de hueso trabecular. En una sección transversal, los extremos de huesos largos tales como el fémur tienen una cascara cortical densa con un interior trabecular poroso. Los huesos planos tales como la calota craneal tienen una estructura en sándwich: capas corticales densas en las superficies externas y una estructura trabecular de refuerzo delgada en el interior⁵⁷. El hueso cortical y el trabecular difieren en su desarrollo, arquitectura, función, proximidad a la medula ósea, flujo sanguíneo, velocidad de remodelado, y magnitud de los cambios dependientes de la edad y las fracturas (Tabla 2.1)⁵⁸.

	Cortical	Trabecular
Fracción de masa del esqueleto	80%	20%
Superficie ósea	33%	67%
Relación superficie/volumen (mm²/mm³)	2.5	20
Tejido blando	~10%	~75%
Porosidad	Baja	Alta
Remodelado	Lento	Rápido
Función	Principalmente biomecánica. También de soporte y protección	Principalmente homeostasis mineral. También de soporte

Tabla 2.1. Diferencias entre el hueso cortical y el trabecular.

2.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL HUESO

Existen diversas técnicas de imágenes que pueden ser usadas para caracterizar el hueso y comprender su estructura jerárquica. Cada técnica trabaja en una determinada escala, lo que permite observar ciertas características estructurales del hueso.

Entre las técnicas utilizadas para obtener imágenes en la escala nanométrica se pueden mencionar la microscopía electrónica de barrido (SEM), que permite obtener imágenes de características estructurales de materiales biológicos (Figura 2.2(b))⁵⁹, la microscopía de fuerza atómica (AFM), la cual utiliza una sonda de barrido para obtener imágenes con una resolución del orden de fracciones de un nanómetro (Figura 2.2(d))⁶⁰, y la microscopía electrónica de transmisión (TEM), que permite obtener imágenes a la escala de un átomo (Figura 2.2(e))⁵⁹.

Para observar la estructura ósea en la microescala, se pueden utilizar técnicas como la estereoscopía, la microscopía óptica y la micro-TC, que es la técnica empleada en este trabajo. La estereoscopía es una técnica de imágenes muy utilizada capaz de generar visualizaciones tridimensionales. La estructura celular del hueso trabecular, particularmente en la escala sub-milimétrica, puede ser observada empleando estereoscopía. La Figura 2.2(a) muestra una imagen de estereoscopía de la sección longitudinal de un hueso trabecular bovino⁶¹. La microscopía óptica utiliza luz visible que se refleja o se transmite a través de la muestra para permitir una vista magnificada de la muestra (Figura 2.2(c)).

El método de tomografía computada (TC) por rayos X es capaz de reconstruir la estructura interna tridimensional de un objeto a través de proyecciones desde diferentes direcciones de visualización. Esta técnica provee un mapa de absorción de rayos X del objeto, a través del cual es posible identificar y separar las diferentes fases de un material compuesto. Las micro-TC permiten obtener una resolución espacial de 1 μm , escala en la cual pueden ser investigadas gran parte de las características microestructurales en materiales ingenieriles y biológicos⁶². Además, la técnica de micro-TC tiene la ventaja de ser no invasiva y no destructiva, lo cual minimiza la preparación de la muestra y puede proveer escaneos *in vivo* en animales vivos^{63–65}. En comparación con otras técnicas de microscopía 3D tales como resonancia magnética o ultrasonido, el método micro-TC es más apropiado para estudiar huesos y tejidos calcificados debido al alto coeficiente de atenuación del calcio⁶⁶. Esta técnica es muy útil para capturar la arquitectura del hueso trabecular y permite la construcción de modelos computacionales de forma directa. La Figura 2.2(f) muestra una imagen de micro-TC de una muestra de hueso trabecular bovino.

La técnica de micro-TC provee una serie de imágenes 2D en escala de grises sobre las cuales la estructura 3D puede ser reconstruida. Los diferentes tonos de gris reflejan la influencia combinada del nivel de mineralización del hueso, el ruido, y el efecto de volumen parcial, ya que un voxel puede contener tanto hueso como hueco⁵⁹.

La habilidad de reconstruir la estructura en tres dimensiones permite la cuantificación de varios parámetros morfométricos del hueso, lo cual permite estudiar la influencia de la estructura en diferentes propiedades del hueso. La Tabla 2.2 resume la contribución de la técnica de micro-TC al análisis cuantitativo del hueso^{67–69}. Las características presentadas en la Tabla 2.2 pueden ser calculadas a partir de las imágenes de micro-TC de manera automática empleando el software BoneJ⁷⁰.

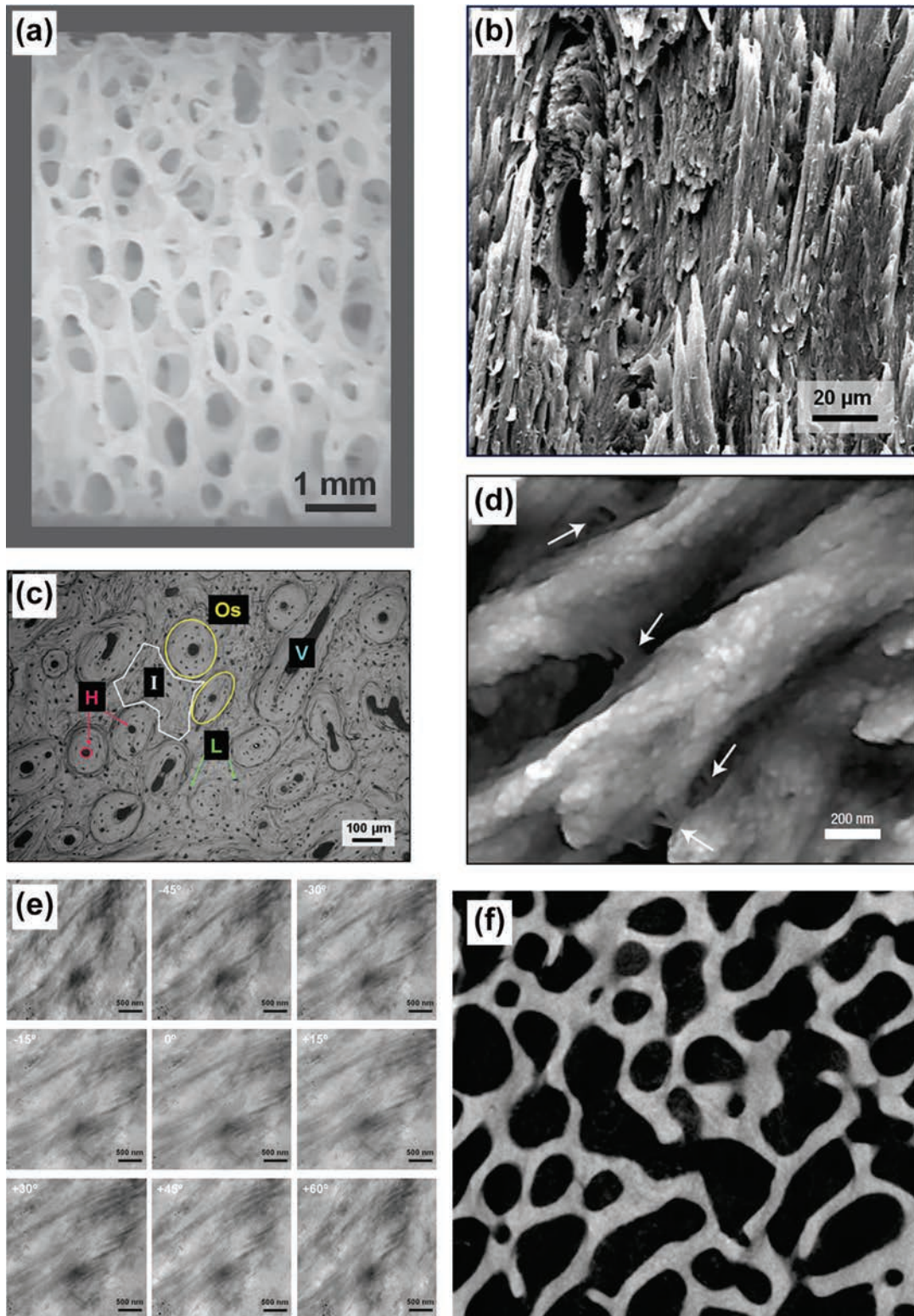


Figura 2.2. (a) Imagen de estereoscopia de la vista longitudinal de un fémur bovino trabecular. (b) Micrografía SEM de electrones secundarios de la superficie de fractura de la parte cortical de un fémur bovino. (c) Micrografía óptica de una sección transversal de la parte cortical de un fémur bovino. Se pueden visualizar los componentes microestructurales del hueso: osteonas (Os), hueso intersticial (I), lacunas (L), canales Haversianos (H) y canales de Volkmann (V). (d) Imagen de AFM en la que se observan las fibrillas de colágeno mineralizadas en el hueso. Las flechas indican las proteínas que actúan como unión entre las fibrillas de colágeno⁶⁰. (e) Serie de micrografías de TEM tomadas de una muestra hueso cortical desmineralizado con diferentes ángulos de inclinación. (f) micro-TC de un hueso trabecular bovino.

Hueso Trabecular	Hueso Cortical
Volumen de hueso relativo (BV/TV)	Densidad de hueso cortical (Ct.BV/TV)
Relación de volumen a superficie de hueso (BS/BV)	Espesor cortical (Ct.Th.)
Espesor trabecular (Tb.Th.)	Densidad de número de canales (N.Ca/Ct.TV)
Espaciado trabecular (Tb.Sp.)	Densidad de volumen de canales (Ca.V/Ct.TV)
Número trabecular (Tb.N.)	Diámetro de canal medio (Ca.Dm), longitud de canal (Ca.Le), orientación de canal (Ca.θ)
Factor de patrón trabecular (TBPf)	Espaciado de canal (Ca.Sp)
Grado de anisotropía	Densidad de número de lacunas (N.LC/Ct.TV)
Índice estructural	Densidad de volumen de lacunas (Lc.V/Ct.TV)
Dimensión fractal	Grado de anisotropía
	Dimensión fractal

Tabla 2.2. Análisis cuantitativo del hueso empleando la técnica de micro-TC⁶⁷⁻⁶⁹.

2.3 HUESO TRABECULAR

El hueso trabecular es el principal soporte de carga en las estructuras vertebrales y transfiere la carga de las articulaciones al hueso cortical en los huesos largos. Además, afecta la resistencia y el riesgo de fractura de la estructura ósea^{71,72}. La predicción de las propiedades mecánicas del hueso trabecular presenta complicaciones debido a su naturaleza heterogénea⁷³⁻⁷⁵ y anisotrópica^{71,76-80}. El comportamiento elástico y, en general, las propiedades mecánicas del hueso trabecular dependen de la dirección de carga⁸¹⁻⁸⁴, el sitio anatómico⁸⁵⁻⁸⁷, la especie, la edad^{88,89} y el tamaño de la muestra ensayada^{79,90,91}. Por ejemplo, Nazarian et al.⁸⁷ han mostrado que el desempeño mecánico de cada región en el fémur proximal humano es altamente dependiente de la microestructura trabecular correspondiente.

Wolff⁹² postulo que el módulo del tejido óseo era similar al del tejido trabecular y que las diferencias aparentes entre ellos podían ser atribuidas enteramente a la diferencia en la densidad. Esta perspectiva fue compartida por muchos otros, incluyendo a Carter y Hayes⁹³, quienes observaron una relación cúbica entre el módulo elástico aparente y la densidad aparente en el hueso trabecular y que la extrapolación a altas densidades permite poner al hueso cortical dentro de la misma relación.

Diferentes experimentos han demostrado que el hueso trabecular puede asimilarse a un material elástico lineal en el rango de deformaciones fisiológicas⁹⁴. La arquitectura trabecular determina la anisotropía elástica del hueso trabecular, la que puede ser descrita por un tensor elástico de cuarto orden, \mathbb{C} , el cual relaciona linealmente la deformación y las tensiones a través de la Ley de Hooke

$$\sigma = \mathbb{C} \cdot \varepsilon, \quad (2.1)$$

donde σ y ε son los tensores de segundo orden de la tensión y la deformación, respectivamente. El tensor elástico está determinado en su forma más general por 81 componentes. La evidencia experimental ha mostrado también que el hueso trabecular tiene un comportamiento muy próximo al de una estructura ortotrópica en la mesoescala,

con tres planos de simetría, lo que requiere de solo nueve componentes independientes para describir completamente el comportamiento elástico de la estructura⁹⁵.

Varios autores han demostrado que el comportamiento elástico del hueso trabecular bajo tracción y compresión es el mismo^{96,97}. Existen dos procedimientos experimentales para determinar el módulo elástico del hueso trabecular: ensayos mecánicos^{98,99} y técnicas de ultrasonido^{96,100,101}. Los ensayos mecánicos pueden ser realizados en tracción o compresión para determinar el módulo axial⁹⁸ o en torsión para evaluar el módulo de corte⁹⁴. Para mejorar la reproducibilidad, las muestras deben ser sometidas a una serie de ciclos de acondicionamiento antes de alcanzar un estado estable^{98,99}. Sin embargo, los ensayos mecánicos tienen numerosas limitaciones: los resultados están normalmente dispersos, es decir, solo hay datos para unos pocos parámetros para un número limitado de casos, y los experimentos son complicados ya que deben ser cuidadosamente diseñados para minimizar errores asociados a efectos de tamaño, preparación de las muestras y las condiciones de ensayo^{102,103}.

Diferentes autores han propuesto relaciones entre las propiedades elásticas y los parámetros estructurales del hueso trabecular. En este sentido, se ha encontrado que la densidad aparente, ρ_{app} , que es el producto de la fracción de volumen sólida, BV/TV , y la densidad del tejido óseo, ρ , es el descriptor que mejor se correlaciona con las propiedades mecánicas del hueso trabecular¹⁰⁴. Varios estudios han propuesto formas lineales y exponenciales que expresan el módulo de Young en función de la ρ_{app} . Sin embargo, estas correlaciones presentan limitaciones: el error en los módulos elásticos puede ser de hasta 53% para ciertas fracciones de volumen¹⁰⁵ y no son capaces de predecir de manera individual las propiedades elásticas del hueso trabecular en diferentes sitios anatómicos y para diferentes especies¹⁰³. De manera similar, las propiedades elásticas del hueso trabecular pueden correlacionarse con el “Fabric Tensor”, que es un descriptor de la anisotropía del hueso trabecular^{106,107}.

Una técnica versátil que permite estudiar el efecto de la microarquitectura del hueso sobre su comportamiento elástico es el FEA a gran escala de modelos microestructurales construidos a partir de micro-TC de muestras óseas reales. Los análisis de elementos finitos pueden resolver algunos de los inconvenientes de las técnicas experimentales, ya que los modelos pueden someterse sin restricciones a las condiciones de carga necesarias para evaluar el comportamiento anisotrópico de la microestructura. Además, la combinación de FEA y escáneres cuantitativos periféricos de alta resolución, permite el análisis del hueso *in vivo* en la periferia del esqueleto¹⁴. El FEA se ha aplicado a grandes conjuntos de datos con el objetivo determinar las constantes elásticas del hueso trabecular^{108,109}, habiéndose encontrado fuertes correlaciones del BV/TV con los módulos elásticos y de corte pero no con el coeficiente de Poisson.

2.4 TEJIDO ÓSEO TRABECULAR

Las propiedades mecánicas del tejido óseo dependen principalmente de la organización del colágeno y de la fase mineral en su nanoescala. Los distintos métodos reportados en la bibliografía para medir las propiedades elásticas del tejido óseo consisten en practicar ensayos a trabéculas individuales. La medición de sus propiedades mecánicas presenta dificultades técnicas debido a que las trabéculas son extremadamente pequeñas. Varios métodos han sido usados para determinar el módulo del tejido óseo de las trabéculas. Los valores reportados están en un rango que va desde 0.76 GPa a 20 GPa⁵⁸.

Varios investigadores diseñaron sistemas de ensayos de tracción de precisión para determinar el módulo de elasticidad del tejido. Hay varias dificultades técnicas asociadas con el ensayo de tracción de muestras pequeñas. La alineación es un punto crítico para poder asegurar que la muestra se encuentra sometida a un estado uniaxial de tensiones, pero es prácticamente imposible de garantizar cuando se tienen muestras pequeñas y con geometrías irregulares. Además, la geometría irregular del hueso trabecular dificulta la medición de las dimensiones de la muestra.

Otra alternativa es determinar el módulo elástico de una trabécula individual a partir de un ensayo de pandeo. Esta técnica utiliza la ecuación clásica de Euler para pandeo elástico de una viga:

$$\sigma_c = \frac{\pi^2}{K^2} E \left(\frac{L}{r} \right)^2, \quad (2.2)$$

donde σ_c es la tensión de pandeo crítica, K es una constante dada por la condición de contorno, y L/r es la relación de esbeltez de la muestra. De la ecuación de Euler, el módulo E puede ser determinado con los datos experimentales de la tensión de pandeo crítica σ_c y la geometría de la trabécula. Un inconveniente de esta técnica es la dificultad que presenta la medición de la dimensión de las trabéculas. Esto da lugar a errores que pueden ser significativos, ya que el módulo depende del cuadrado de la relación de esbeltez L/r .

Los ensayos de flexión han sido usados muy frecuentemente para determinar el módulo del tejido óseo. Entre las ventajas de esta técnica están la facilidad de implementación, la insensibilidad a la alineación de la muestra, y el hecho de que la flexión es un modo de deformación fisiológica importante de la trabécula. Sin embargo, hay varios problemas asociados con los ensayos de flexión. Primero, la anisotropía y heterogeneidad del tejido óseo causan distribuciones de tensiones no lineales complejas y causan errores cuando se emplea una fórmula de flexión elástica simple. Segundo, la carga concentrada en los cabezales de carga causan disturbios de tensión locales, lo cual puede ser amplificado debido a defectos biológicos en la superficie del tejido maquinado (tales como lacunas o líneas cementicias).

En los últimos años, la nano indentación ha posibilitado la medición directa de las propiedades elásticas del tejido óseo trabecular¹⁰⁴. Mediante el empleo nano indentación de alta resolución, Brennan et al.¹¹⁰ estudiaron las variaciones de las propiedades del tejido dentro de una trabécula; encontraron que la dureza y el módulo de Young aumentan hacia el centro de las trabéculas. A pesar de estos hallazgos, se encontrará que la inhomogeneidad y anisotropía mecánica del tejido óseo tienen poco impacto en las propiedades aparentes del hueso trabecular y, en consecuencia, es común asumir que el módulo elástico del tejido es isotrópico^{108,109}.

La técnica de nano indentación instrumentada consiste en presionar una punta de diamante (con un radio de aproximadamente 100nm) mediante una carga conocida (de entre 0.25 mN y 5 N) sobre la superficie de la muestra; se registra la carga, P , y el desplazamiento, h , durante el ciclo completo de carga y descarga (Figura 2.3(a)). La carga aplicada al indentador aumenta a medida que penetra en la muestra hasta alcanzar la carga máxima, que es mantenida constante durante un período de tiempo determinado para minimizar efectos viscosos, ver Figura 2.3(b). Según el modelo de Oliver y Pahr¹¹¹ – que asume la etapa inicial de descarga puramente elástica – la rigidez de la muestra, S ,

queda definida como la pendiente de la curva de descarga, dP/dh (ver Figura 2.3(a)), que se relaciona con el módulo elástico reducido del conjunto muestra-punta, E_r , como sigue:

$$E_r = \frac{1}{\beta} \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{S}{\sqrt{A_p(h_c)}} \quad (2.3)$$

donde β es un parámetro geométrico que depende de la geometría de la punta, y $A_p(h_c)$ es el área de la punta proyectada a la profundidad de contacto h_c (ver Figura 2.3(b)). Las constantes elásticas de la muestra, E_s y ν_s , y de la punta, E_i y ν_i , se relacionan con el E_r mediante la expresión

$$\frac{1}{E_r} = \frac{(1 - \nu_s^2)}{E_s} + \frac{(1 - \nu_i^2)}{E_i}. \quad (2.4)$$

El módulo elástico de la muestra E_s puede ser calculado a partir de la Ecuación (2.4) ya que S , la geometría y el material de la punta, y el coeficiente de Poisson del material de la muestra son conocidos; este último puede ser medido por un medio alternativo o se puede asumir su valor.

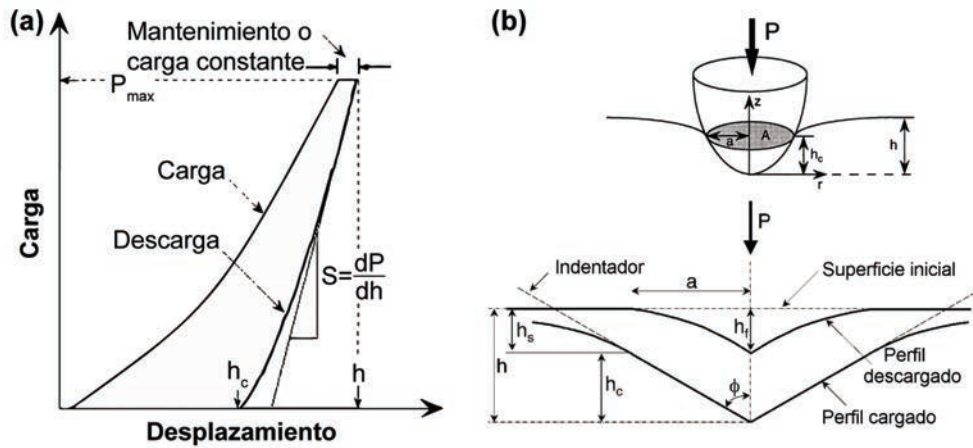


Figura 2.3. (a) Diagrama de carga en función del desplazamiento y (b) esquema del proceso de descarga y parámetros de la geometría durante y después del contacto en un ensayo de nano indentación.

2.5 ANDAMIOS ÓSEOS

2.5.1 Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es un campo de investigación interdisciplinario que aplica principios de la ingeniería y las ciencias de la vida con el objetivo de desarrollar substitutos que restauren, mantengan o mejoren la función del tejido¹¹². A diferencia de la estrategia clásica de biomateriales, la ingeniería de tejidos está basada en el entendimiento de la formación y regeneración del tejido, y apunta a inducir la formación de nuevo tejido funcional, en lugar de solo implantar nuevas partes en reemplazo¹¹³.

Desde una perspectiva biológica, para lograr el crecimiento de hueso nuevo se requieren células, matrices extracelulares, comunicaciones intercelulares, interacciones célula-matriz, y factores de crecimiento. Sin embargo, los componentes mencionados no son el único problema en la ingeniería de tejidos. El hueso tiene una configuración 3D, y las

células no crecen de manera tridimensional *in vitro*, por lo cual se necesita de una estructura 3D o andamio que mimetice su estructura para lograr el crecimiento del tejido de forma tridimensional¹¹⁴.

2.5.2 Función de los andamios óseos

Todo tejido consiste en una matriz y una o, usualmente, muchos tipos de celdas. La matriz es un andamio 3D para las células que provee un ambiente y una arquitectura específicos para cada tejido¹¹³. Además, cumple una función de depósito de agua, nutrientes, citocinas y factores de crecimiento. De esta manera, y con el objetivo de restaurar las funciones o regenerar los tejidos se requiere un andamio que actúe como una matriz temporal para la proliferación de las células y la deposición de la matriz extracelular, con el consecuente crecimiento óseo hasta que el tejido se encuentre totalmente restaurado/regenerado^{113,115,116}. Al mismo tiempo, también deben actuar como una plantilla para la vascularización del tejido nuevo y deben participar activamente en el proceso regenerativo a través de la liberación de factores de crecimiento/diferenciación, presentes en su estructura¹¹⁷.

Por lo tanto, es lógico decir que un andamio apropiado es un componente esencial para la ingeniería de tejidos. Sin embargo, es importante notar que este debe poseer una serie de propiedades que lo hagan apropiado para este propósito. Además de la elección de materiales adecuados, las propiedades macro y micro estructurales son de suma importancia. Tales propiedades afectan no solo la supervivencia, el señalamiento, el crecimiento, la propagación, y la reorganización de las células, sino también a su expresión genética y la preservación o no de su fenotipo¹¹⁸.

2.5.3 Requerimientos

El sistema biomecánico del hueso es muy complejo, por lo que los requerimientos mecánicos para un andamio ideal son diversos¹¹⁹.

Biocompatibilidad. Uno de los principales requerimientos de cualquier andamio óseo es la biocompatibilidad. La biocompatibilidad de un andamio puede ser descripta como su habilidad para soportar la actividad celular normal incluyendo sistemas de señalización molecular sin producir efectos tóxicos locales o sistemáticos al tejido óseo¹²⁰. Un andamio óseo debe ser osteoconductor en los puntos en los que se quiere que las células óseas se adhieran, proliferen, y formen una matriz extracelular sobre su superficie y poros. El andamio debería también ser capaz de inducir la formación de hueso nuevo a través de señalamiento biomolecular y del reclutamiento de células progenitoras, propiedad que se conoce como osteoinducción. Además, el andamio debe formar vasos sanguíneos dentro o alrededor de la zona de implante a las pocas semanas de colocado para colaborar activamente con el transporte de nutrientes, oxígeno y desperdicios¹²¹.

Propiedades mecánicas. Las propiedades mecánicas de un andamio deben corresponder con las propiedades del hueso locales, así como también realizar una apropiada transferencia de cargas. Las propiedades mecánicas del hueso varían ampliamente entre el hueso trabecular y el cortical, lo que hace difícil diseñar un andamio óseo único¹²¹.

Tamaño de poro. Es esencial para los andamios óseos poseer una porosidad interconectada, con un tamaño de poro de al menos 100 μm de diámetro que permita la difusión de nutrientes y oxígeno para la supervivencia de las células¹²². Se encontró que tamaños de poro en el rango de 200-350 μm son óptimos para el crecimiento del tejido óseo¹²³. Además, estudios recientes han indicado que los andamios porosos multiescala que involucran tanto micro como macroporos resultan mejores que los andamios que

poseen solo macroporos¹²⁴. Desafortunadamente, la porosidad reduce las propiedades mecánicas tales como la resistencia a la compresión, e incrementa la complejidad de fabricación. Los andamios óseos pueden ser contruidos empleando polímeros, cerámicos, compuestos o metales. La resistencia y la densidad de los materiales biocerámicos es similar a la del hueso cortical, mientras que para el hueso trabecular se pueden emplear diferentes polímeros. Sin embargo, los andamios fabricados con compuestos de cerámicos y polímeros son generalmente más débiles que el hueso. Los metales cumplen los requerimientos mecánicos del hueso, pero no proveen la integración necesaria entre el hueso y el tejido¹²⁵.

Biorresorbibilidad. Este es otro factor crucial para los andamios en la regeneración del tejido óseo¹²⁰. Un andamio debe no solo tener propiedades mecánicas similares a las del tejido, sino que también debe ser capaz de degradarse con el tiempo *in vivo*, preferentemente a una velocidad de reabsorción controlada, y así crear lugar para el crecimiento del nuevo tejido óseo¹²⁶.

2.5.4 Diseño

Una técnica para el diseño de andamios debe ser capaz de crear estructuras porosas jerárquicas que posean las propiedades mecánicas y de transporte de masa (es decir, permeabilidad y difusión) deseadas, y además estas estructuras deben tener formas anatómicas tridimensionales arbitrarias y complejas. El material junto con el procesamiento determina las propiedades funcionales máximas que un andamio puede lograr, así como también la manera en la cual las células interactúan con el andamio. Sin embargo, los requerimientos de transporte de masa para la nutrición de las células, canales porosos para la migración de las células, y características superficiales para la adherencia de las células necesitan una estructura porosa. El punto crítico para el diseño es calcular las propiedades mecánicas y el transporte de masa de manera precisa en la microescala.

Una manera de lograr un diseño jerárquico es crear librerías de celdas unitarias a diferentes escalas físicas que pueden ser ensambladas para formar la arquitectura del andamio. Tales librerías pueden ser creadas usando estrategias de diseño basadas en imágenes^{127–129}, diseño asistido por computadora (CAD)^{130–135}, u optimización topológica^{129,136,137}. La teoría de homogenización puede ser luego usada para calcular las propiedades efectivas sobre las celdas unitarias diseñadas. Para el transporte de masa, la permeabilidad macroscópica se calcula como el promedio de las velocidades de flujo de Stokes obtenidas para tres gradientes de presión unitarios aplicados separadamente. Como es de esperar, un incremento en la cantidad de material mejora las propiedades elásticas a la vez que disminuye la permeabilidad para un diseño de andamio determinado. Sin embargo, para una dada porosidad, diferentes microestructuras pueden dar diferentes propiedades elásticas y permeabilidad.

La última etapa del diseño consiste en crear la arquitectura del andamio con la forma necesaria según el defecto anatómico. En esta etapa se emplean técnicas comúnmente usadas en medicina, como la TC y las imágenes de resonancia magnética (MRI), y se introduce información médica del paciente dentro del proceso de fabricación del andamio. La forma del defecto anatómico y el diseño de la microestructura son puestos en conjunto para obtener el diseño final del andamio. Andamios jerárquicos con la forma anatómica deseada y propiedades funcionales y de transporte de masa conocidas pueden ser diseñados integrando datos de imágenes anatómicas globales con arquitecturas predefinidas u optimizadas⁷.

2.5.5 Técnicas de fabricación convencionales

Los métodos convencionales para fabricar andamios óseos incluyen la fundición de solventes y lixiviación de partículas¹³⁸, la formación de espumas de gases¹³⁹, el mallado de fibras y unión de fibras¹⁴⁰, la separación de fases¹⁴¹, el moldeado por fundición¹⁴², la liofilización en emulsión¹⁴³, colada y liofilización¹⁴⁴. Sin embargo, hay limitaciones inherentes en estos métodos de procesamiento, los cuales ofrecen poca capacidad para controlar con precisión el tamaño del poro, la interconectividad de los poros, la distribución espacial de los poros y la construcción de canales internos dentro del andamio.

En consecuencia, diferentes autores han intentado modificar las técnicas convencionales para superar estas limitaciones. Kim y Mooney¹⁴⁵ produjeron fibras de ácido poliglicólico (PGA) unidas con poli-L-lactida (PLLA) para mejorar la resistencia mecánica y la velocidad de degradación de las mallas de fibras de PGA no unidas. Como una variante al proceso de liofilización, Ho et al.¹⁴⁶ fabricaron andamios empleando un método de congelado-extracción, el cual es más eficiente en términos de tiempo y energía necesarios. Murphy et al.¹⁴⁷ mejoraron la interconectividad de poros mediante la fusión del porógeno para formar una plantilla, en lugar de usar partículas no unidas en un proceso de colada de solvente/lixiviación de partículas. El resultado mostro que se formaron orificios en las paredes de los poros, garantizando la interconectividad de los poros. Chen y Ma¹⁴⁸ crearon andamios de nanofibras de PLLA que incorporaron macroporos esféricos interconectados. Los macroporos son huecos dejados por esferas de parafina, las que fueron térmicamente unidos antes de la colada de la solución polimérica. En lugar de esferas de parafina, Gross y Rodriguez-Lorenzo¹⁴⁹ usaron una plantilla de sales sinterizadas para producir andamios de apatita reforzados con PLLA.

2.5.6 Fabricación aditiva

A pesar de las mejoras logradas, el control sobre la arquitectura de los andamios usando las técnicas convencionales es extremadamente dependiente del proceso y no del diseño^{116,150,151}. Como resultado, la fabricación aditiva (AM) es una alternativa viable para lograr un control extensivo y detallado sobre la arquitectura del andamio^{135,152}. Esta técnica permite la construcción del andamio directamente del diseño computacional^{153–155}.

Algunas de las técnicas de AM disponibles son impresión 3D (3DP), modelado por deposición fundida (FDM), sinterizado láser selectivo (SLS), estereolitografía (SLA), trazado 3D, así como también varias formas de impresión directa. En todas estas

Técnica	Detalles del proceso	Materiales empleados	Ventajas (+) y Desventajas (-)	Refs
Trazado 3D/ impresión directa	<ul style="list-style-type: none"> • Extrusión de hebras de material viscoso (en forma de solución) basada en el diseño de la estructura • Deposición capa por capa de hebras a velocidad constante, bajo una presión específica • Disrupción de las hebras según la velocidad 	<ul style="list-style-type: none"> • PCL • Hidroxiapatita (HA) • Vidrios bioactivos • Compuestos de vidrio/alginate bioactivos mesoporosos • Acido polilactico (PLA)/ polietileno glicol (PEG) • vidrios de PLA/(PEG)/G5 • Poli(hidroximetil glicolida-co-ε-caprolactona) (PHMGCL) • Vidrio bioactivo 6P53B 	<ul style="list-style-type: none"> + Las condiciones de proceso permiten incorporar drogas y biomoléculas (proteínas y células vivas) - Algunos materiales requieren calentamiento y/o post-procesamiento lo que restringe la incorporación de biomoléculas 	239–245

Tabla 2.3. Técnicas de fabricación aditiva empleadas en aplicaciones de ingeniería de tejidos.

estrategias, los andamios son creados capa por capa sin ninguna herramienta o matriz específica^{156,157}. Las técnicas de AM pueden ser clasificadas en (a) extrusión (deformación + solidificación), (b) polimerización, (c) sinterizado laser asistido, y (d) procesos basados en impresión directa. La **Tabla 2.3** resume algunas de las técnicas de AM empleadas en aplicaciones de ingeniería de tejidos incluyendo sus ventajas y desventajas.

Técnica	Detalles del proceso	Materiales empleados	Ventajas (+) y Desventajas (-)	Refs
Bio-impresión asistida por láser (LAB)	<ul style="list-style-type: none"> • Revestimiento del material deseado en un disco de cuarzo transparente (cinta) • Control de deposición por laser • Control de resolución por distancia entre la cinta y el sustrato 	<ul style="list-style-type: none"> • HA • Zirconio • células osteoblásticas de HA/MG83 • Nano HA 	<ul style="list-style-type: none"> + Condiciones ambientales + Aplicable para materiales orgánicos e inorgánicos y células + Controlado cuantitativamente + Movimiento en etapas 3D - Requiere cintas homogéneas 	246–249
SLS	<ul style="list-style-type: none"> • Adición del material en polvo capa por capa • Sinterizado de cada capa de acuerdo con el diseño CAD, usando un laser 	<ul style="list-style-type: none"> • PCL • Nano HA • Fosfato de calcio (CaP)/ poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato) (PHBV) • Hidroxiapatita carbonatada (CHAp)/poli(L-ácido láctico) (PLLA) • Fosfato β-tricálcico (β-TCP) 	<ul style="list-style-type: none"> + No requiere soporte + No requiere post-procesamiento - La resolución depende del diámetro del haz láser 	250–253
SLA	<ul style="list-style-type: none"> • Inmersión de la plataforma en un líquido fotopolimérico • Exposición a la luz de acuerdo con el diseño deseado • Solidificación del polímero solamente en el punto focal • Fabricación capa por capa moviendo la plataforma 	<ul style="list-style-type: none"> • Poli(propileno fumarato) (PPF)/ dietil fumarato (DEF) • PPF/DEF-HA • PDLLA/HA • β-TCP 	<ul style="list-style-type: none"> + Se pueden obtener características internas complejas • Es posible incorporar factores de crecimiento, proteínas y patrones de células - Solamente se pueden utilizar fotopolímeros 	254–257
FDM	<ul style="list-style-type: none"> • Hebras poliméricas o cerámicas son extrudadas a través de una boquilla 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfato tricálcico (TCP) • TCP/polipropileno (PP) • Alúmina (Al₂O₃) • PCL • TCP/PCL 	<ul style="list-style-type: none"> + No requiere una plataforma de soporte - La gama de materiales es acotada debido a la necesidad de una fase fundida 	154,156 157,258–262
Deposición robótica asistida/ robocasting	<ul style="list-style-type: none"> • Impresión directa de líquido empleando una boquilla • Consolidación a través de la transición de líquido a gel 	<ul style="list-style-type: none"> • HA/PLA • HA/PCL • Vidrio 6P53B/PCL 	<ul style="list-style-type: none"> + Movimiento independiente de la boquilla en las tres dimensiones + Control preciso del espesor + No requiere soporte - Gama de materiales acotada 	263

Tabla 2.3 (continuación). Técnicas de fabricación aditiva empleadas en aplicaciones de ingeniería de tejidos.

Técnica	Detalles del proceso	Materiales empleados para andamios óseos	Ventajas (+) y Desventajas (-)	Refs
3DP	<ul style="list-style-type: none"> • Adición del material en polvo capa por capa desde una cama de alimentación • El pegamento es rociado sobre la capa actual • Fabricación capa por capa moviendo la cama de fabricación • Secado de la pieza por calor una vez finalizada 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfato tetracálcico (TTCP), fosfato dicálcico y TCP • HA • TTCP/β-TCP • TTCP/dihidrato de sulfato de calcio • fosfato cálcico bifásico (BCP) • α/β-TCP • Almidón/PLLA + PCL • PE y PE de alta densidad (HDPE) • PLA 	<ul style="list-style-type: none"> + Se puede inducir microporosidad en el andamio + Gama de materiales amplia + No requiere estructura de soporte - Resistencia mecánica baja - Terminación superficial pobre - Puede requerir post-procesamiento 	264–270

Tabla 2.3 (continuación). Técnicas de fabricación aditiva empleadas en aplicaciones de ingeniería de tejidos.

2.6 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Sobre la base de la revisión bibliográfica presentada en este capítulo se formulan las siguientes hipótesis de trabajo:

- Las microarquitecturas del hueso trabecular y los andamios óseos son del tipo celular con poros interconectados. La semejanza de las microarquitecturas permite su estudio de forma unificada.
- Las microestructuras se asumen periódicas locales y con separación de escalas, es decir, las longitudes características de las microescalas son mucho menores que las longitudes características de las macroescalas.
- En la escala macroscópica, los materiales se comportan como sólidos lineales anisótropos; la deformación y las tensiones están relacionadas a través de la Ley de Hooke.
- Las fases sólidas de las microestructuras se asumen lineales elásticas y homogéneas.
- Es posible, mediante el ajuste de la microarquitectura, diseñar microestructuras artificiales que mimeticen el comportamiento elástico del hueso trabecular.

3

HOMOGENIZACIÓN COMPUTACIONAL

Los avances en la tecnología de imágenes 3D y en la potencia de cálculo computacional han mejorado los métodos clásicos para evaluar las propiedades mecánicas del hueso trabecular, las cuales son de importancia para evaluar el riesgo de una fractura osteoporótica^{8,9}. Estos avances han hecho posible la construcción de modelos de FE de alta resolución a partir de microarquitecturas óseas que son digitalizadas usando micro-TC. El FEA es empleado para calcular las propiedades elásticas efectivas del hueso¹⁰⁻¹³, para predecir su resistencia¹⁴ y como parte de análisis multiescala sofisticados^{15,16}. Estos modelos asignan a las trabéculas las propiedades mecánicas de la matriz mineral, la que se asume lineal elástica y es caracterizada experimentalmente por medio de ensayos de micro y nano indentación^{17,18}. También han sido considerados comportamientos no lineales más elaborados; por ejemplo, Schwiedrzik et al.¹⁹ introdujeron un modelo cohesivo-friccional para capturar los efectos que llevan a la falla del hueso trabecular. También hay modelos que toman en cuenta la presencia de fluidos intersticiales en la microestructura trabecular para evaluar los efectos viscosos²⁰ y la permeabilidad del hueso²¹.

Otra estrategia para caracterizar el hueso trabecular consiste en el uso de microestructuras trabeculares artificiales equivalentes^{102,158}. Esta estrategia tiene una base empírica basada sobre la observación de que la microestructura trabecular puede asociarse a patrones típicos constituidos mediante barras y/o placas tridimensionales interconectadas. Las microestructuras óseas artificiales son típicamente descriptas por un número reducido de parámetros geométricos, lo que las hace prácticas para realizar estudios cualitativos de la morfometría del hueso⁴⁰ y simulaciones de procesos de

remodelado óseo^{44,159}. Estos modelos microestructurales equivalentes son normalmente diseñados y analizados usando FEA.

El método basado en la transformada rápida de Fourier (FFT), originalmente introducido por Moulinec y Suquet²⁸, ha ganado popularidad en el cálculo de las propiedades homogenizadas de materiales compuestos, constituyéndose en una alternativa a métodos clásicos como al FEA. El método de FFT consiste, básicamente, en la solución de la ecuación de Lippmann-Schwinger de manera iterativa haciendo uso del operador de Green asociado al material lineal de referencia. El método no requiere mallado y puede lidiar con microestructuras complejas arbitrarias que son provistas a través de imágenes segmentadas de materiales reales. Su implementación es fácilmente paralelizable y puede sacar ventaja de unidades de procesamiento gráfico (GPU) para acelerar los cálculos de FFT. El método de FFT ha sido aplicado en elasticidad lineal²⁹, termoelasticidad³⁰, termoplasticidad³¹, tensiones residuales³², flujo de Stokes en sólidos porosos³³, así como también en problemas térmicos³⁴, eléctricos^{35,36}, de acoplamiento termo-magneto-electro-elástico³⁷ y ópticos³⁸.

El desempeño del método de FFT depende de su tasa de convergencia. En este sentido, diversas variantes han sido propuestas para mejorar el esquema inicial propuesto por Moulinec y Suquet²⁸, el cual presenta algunas limitaciones cuando el contraste entre las propiedades elásticas del compuesto es alto. Se pueden encontrar entre otros, el esquema de Eyre y Milton¹⁶⁰, el método de Lagrangianos aumentados de Michel et al.¹⁶¹ y el esquema basado en la polarización de Monchiet y Bonnet¹⁶². Moulinec y Silva¹⁶³ han mostrado que los esquemas de Eyre y Milton¹⁶⁰ y de Michel et al.¹⁶¹ son casos particulares del esquema de Monchiet y Bonnet¹⁶² con el ajuste apropiado de sus parámetros. Moulinec y Silva¹⁶³ también demostraron que, cuando el contraste entre las fases es finito, hay elecciones óptimas de los parámetros del algoritmo y el medio de referencia que maximizan la tasa de convergencia del esquema de Eyre y Milton¹⁶⁰. Desafortunadamente, Moulinec y Silva¹⁶³ no pudieron demostrar la convergencia del método para el caso de microestructuras con huecos o inclusiones rígidas, es decir, microestructuras con contraste infinito. Por otro lado, Michel et al.¹⁶¹ y Bilger et al.¹⁶⁴ emplearon el esquema de Lagrangianos aumentados para realizar análisis sobre materiales con huecos e inclusiones rígidas que convergieron, al menos para la tolerancia prescripta.

En este capítulo, se implementará el método de FFT para calcular las propiedades elásticas anisotrópicas homogenizadas del hueso trabecular. El desempeño del método es evaluado para microestructuras óseas naturales y artificiales. La aplicación al hueso natural incluye el análisis de dos fuentes distintas: cabezas femorales bovinas y fémures implantados de ratas macho Hokkaido adultas, mientras que las microestructuras artificiales son las celulares parametrizadas introducidas por Kowalczyk⁴¹. Debido a que no existen antecedentes sobre la utilización del método de FFT a la mecánica ósea, este capítulo tiene como objetivo desarrollar estrategias para la preparación de los modelos, el análisis de los resultados, el desempeño computacional y las limitaciones del método.

3.1 MÉTODO DE HOMOGENIZACIÓN ASINTÓTICA

El análisis de homogenización computacional usa el método asintótico introducido por Hollister y Kikuchi¹⁶⁵. Este método considera tres escalas: la macroescala o nivel continuo donde las propiedades homogenizadas son válidas (la escala del hueso en este trabajo), la escala de la muestra empleada para calcular tales propiedades, y la microescala o escala microestructural (Figura 3.1). El método asume que el principio de separación de

escalas es válido, es decir, la longitud característica de la microescala, el espesor trabecular t , es mucho menor que la longitud característica de la muestra representativa l , que a su vez es pequeña cuando se la compara con la macroescala. De aquí en adelante se asumirá que siempre es posible encontrar una muestra representativa tal que se cumpla la separación de escalas, y la misma será denominada elemento de volumen representativo (RVE). El RVE es la menor porción de volumen sobre la que se pueden realizar mediciones y calcular propiedades que resulten representativas del comportamiento del cuerpo.

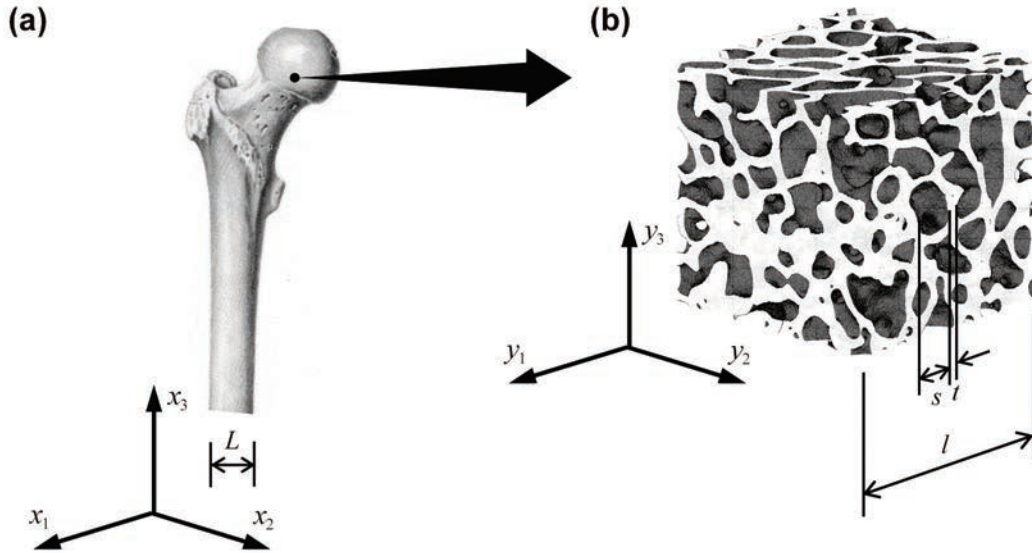


Figura 3.1. (a) Nivel macroscópico y (b) muestra representativa de la microestructura de hueso trabecular con sus correspondientes dimensiones características.

La tensión y la deformación macroscópicas, σ y ε , pueden ser calculadas como el promedio de sus respectivos campos microscópicos sobre el dominio V de la muestra representativa, es decir,

$$\sigma = \langle \sigma_\mu \rangle = \frac{1}{V} \int_V \sigma_\mu dV \quad \text{and} \quad \varepsilon = \langle \varepsilon_\mu \rangle = \frac{1}{V} \int_V \varepsilon_\mu dV. \quad (3.1)$$

Las tensiones σ_μ y deformaciones ε_μ microscópicas están relacionadas a través del tensor de elasticidad microscópico \mathbb{C}_μ , el que varía sobre V de acuerdo con las diferentes fases en la microescala:

$$\sigma_\mu = \mathbb{C}_\mu \varepsilon_\mu. \quad (3.2)$$

De acuerdo con Kabel et al.¹⁶⁶, el comportamiento elástico de los materiales en la microestructura del hueso trabecular es considerado isotrópico. Por lo tanto, el tensor elástico microscópico \mathbb{C}_μ puede ser definido en términos de dos constantes elásticas: el módulo de Young E_μ y el coeficiente de Poisson ν_μ .

La homogenización asintótica es rigurosamente válida para microestructuras periódicas, es decir, aquellas compuestas por celdas unitarias repetitivas en el dominio. Sin embargo Terada et al.¹⁶⁷ mostraron que, mediante la utilización de condiciones de contorno periódicas, el método de homogenización asintótica permite obtener estimaciones

precisas de las constantes elásticas de medios heterogéneos aleatorios. De hecho, mostraron que los resultados obtenidos empleando otras condiciones de contorno convergen a los resultados obtenidos usando condiciones de contorno periódicas cuando el tamaño de la muestra es suficientemente grande. A la vista de lo antes expuesto, el problema en la microescala es formulado como sigue:

$$\begin{cases} \varepsilon_\mu(\mathbf{y}) = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u}_\mu(\mathbf{y}) + \nabla \mathbf{u}_\mu^T(\mathbf{y})) & \forall \mathbf{y} \in V \\ \boldsymbol{\sigma}_\mu(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \varepsilon_\mu(\mathbf{y}) & \forall \mathbf{y} \in V \\ \text{div } \boldsymbol{\sigma}_\mu(\mathbf{y}) = 0 & \forall \mathbf{y} \in V \\ \mathbf{u}_\mu(\mathbf{y}) - \boldsymbol{\varepsilon} \cdot \mathbf{y} \text{ periódico} & \forall \mathbf{y} \in \partial V \\ \boldsymbol{\sigma}_\mu(\mathbf{y}) \cdot \mathbf{n} \text{ antiperiódico} & \forall \mathbf{y} \in \partial V \end{cases} \quad (3.3)$$

donde \mathbf{n} es el vector normal externo al contorno de V . El problema involucra la solución de la ecuación de compatibilidad, la ecuación constitutiva lineal elástica, la ecuación de equilibrio y condiciones periódicas en los límites del RVE.

En general, el campo de deformaciones en la macroescala es desconocido. Sin embargo, dado que el problema es lineal, cualquier $\boldsymbol{\varepsilon}$ arbitrario puede ser escrito como una combinación lineal de seis deformaciones unitarias, las cuales son definidas en su forma matricial como

$$\begin{aligned} \varepsilon_{pm}^{11} &= \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \varepsilon_{pm}^{22} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \varepsilon_{pm}^{33} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \\ \varepsilon_{pm}^{12} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \varepsilon_{pm}^{13} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ and } \varepsilon_{pm}^{23} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \end{aligned} \quad (3.4)$$

donde los superíndices denotan las deformaciones unitarias y los subíndices indican las componentes de la deformación. La tensión y la deformación microscópicas, $\boldsymbol{\sigma}_\mu$ y ε_μ , se obtienen a partir de la resolución del sistema de ecuaciones (3.3) para cada una de las deformaciones macroscópicas unitarias (3.4). Con este propósito se utiliza en este trabajo el método de FFT que será descrito en la Sección 3.3.

Una vez conocidos los seis estados de deformación microscópicos asociados a las (3.4), se puede calcular el tensor de localización de cuarto orden \mathbb{M} , que relaciona punto a punto sobre V la deformación macroscópica $\boldsymbol{\varepsilon}$ con la deformación microestructural ε_μ . Los elementos de \mathbb{M} se calculan a partir de la solución de una serie de sistemas lineales de la forma

$$\varepsilon_{\mu ij} = M_{ijpm} \varepsilon_{pm}. \quad (3.5)$$

para cada una de las deformaciones unitarias.

Finalmente, \mathbb{M} se utiliza para calcular el tensor elástico homogenizado \mathbb{C} . Para esto se parte de la ecuación (3.2), se integran ambos lados sobre el RVE y se los divide por su volumen para obtener

$$\frac{1}{V} \int_V \boldsymbol{\sigma}_\mu dV = \frac{1}{V} \int_V \mathbb{C}_\mu \varepsilon_\mu dV, \quad (3.6)$$

lo que combinado con las ecuaciones (3.1) y (3.5) permite escribir

$$\boldsymbol{\sigma} = \left(\frac{1}{V} \int_V \mathbb{C}_\mu \mathbb{M} dV \right) \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (3.7)$$

donde $\boldsymbol{\varepsilon}$ fue extraído de la integral ya que es constante dentro del RVE. De la comparación de las ecuaciones (2.1) y (3.7) se concluye que el tensor elástico homogenizado del RVE es

$$\mathbb{C} = \frac{1}{V} \int_V \mathbb{C}_\mu \mathbb{M} dV. \quad (3.8)$$

3.2 DESCOMPOSICIÓN DEL TENSOR ELÁSTICO

En los próximos capítulos se hará uso intensivo de la descomposición de \mathbb{C} en sus formas simétricas. Para esto se recurrirá a la estrategia de Browaeys y Chevrot¹⁶⁸ que se describe a continuación.

3.2.1 Vector elástico

El tensor elástico \mathbb{C} es descrito por 81 coeficientes. La simetría de los tensores de tensión $\boldsymbol{\sigma}$ y deformación $\boldsymbol{\varepsilon}$ reduce el número de coeficientes independientes a 36 y el requerimiento de que la energía elástica sea completamente definida por el tensor de deformación o el tensor de tensión reduce este número a 21 para un medio triclinico. Medios con simetrías más altas requieren un menor número de parámetros para ser descritos. En elasticidad hay ocho clases de simetría distintas: triclinica, monoclinica, ortorrómbica, tetragonal, trigonal, hexagonal, cúbica e isotrópica. Una clase de simetría más alta puede ser un caso especial de clases de simetría más bajas, definida por relaciones adicionales entre los coeficientes. Un incremento en la simetría de un medio mediante el agregado de planos de simetría disminuye el número de parámetros independientes. La notación de Voigt es una forma práctica de representar \mathbb{C} . La matriz de Voigt es un arreglo simétrico C_{IJ} cuyos elementos están relacionados a los \mathbb{C}_{ijkl} de acuerdo con

$$C_{IJ} = \mathbb{C}_{ijkl} \quad \text{con} \quad \begin{cases} I = i\delta_{ij} + (1 - \delta_{ij})(9 - i - j) \\ J = k\delta_{kl} + (1 - \delta_{kl})(9 - k - l) \end{cases} \quad (3.9)$$

La matriz de Voigt no es un tensor y por lo tanto no preserva las propiedades matemáticas de \mathbb{C}_{ijkl} .

Browaeys y Chevrot¹⁶⁸ proponen una representación de los tensores elásticos en términos de vectores en un espacio vectorial de 21 dimensiones. Los vectores base corresponden a 21 tensores elementales $\mathbb{C}^{(1)}, \dots, \mathbb{C}^{(21)}$ como se muestra en la Tabla 3.1. Luego, cualquier tensor elástico puede ser representado como un vector elástico \mathbf{X} cuyas componentes expresadas en función de los elementos de la matriz de Voigt son

$$\begin{aligned} \mathbf{X} &= (C_{11}, C_{22}, C_{33}, \sqrt{2}C_{23}, \sqrt{2}C_{13}, \sqrt{2}C_{12}, 2C_{44}, 2C_{55}, 2C_{66}, 2C_{14}, \\ &2C_{25}, 2C_{36}, 2C_{34}, 2C_{15}, 2C_{26}, 2C_{24}, 2C_{35}, 2C_{16}, 2\sqrt{2}C_{56}, 2\sqrt{2}C_{46}, 2\sqrt{2}C_{45}) \\ &= (X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, \\ &X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, X_{20}, X_{21}). \end{aligned} \quad (3.10)$$

Tensor de cuarto orden	Elementos \mathbb{C}_{ijkl} no nulos	Elementos \mathbb{C}_{IJ} no nulos
$\mathbb{C}^{(1)}$	$\mathbb{C}_{1111} = 1$	$C_{11} = 1$
$\mathbb{C}^{(2)}$	$\mathbb{C}_{2222} = 1$	$C_{22} = 1$
$\mathbb{C}^{(3)}$	$\mathbb{C}_{3333} = 1$	$C_{33} = 1$
$\mathbb{C}^{(4)}$	$\mathbb{C}_{2233} = \mathbb{C}_{3322} = 1/\sqrt{2}$	$C_{23} = C_{32} = 1/\sqrt{2}$
$\mathbb{C}^{(5)}$	$\mathbb{C}_{1133} = \mathbb{C}_{3311} = 1/\sqrt{2}$	$C_{13} = C_{31} = 1/\sqrt{2}$
$\mathbb{C}^{(6)}$	$\mathbb{C}_{1122} = \mathbb{C}_{2211} = 1/\sqrt{2}$	$C_{12} = C_{21} = 1/\sqrt{2}$
$\mathbb{C}^{(7)}$	$\mathbb{C}_{2323} = \mathbb{C}_{2332} = \mathbb{C}_{3223} = \mathbb{C}_{3232} = 1/2$	$C_{44} = 1$
$\mathbb{C}^{(8)}$	$\mathbb{C}_{1313} = \mathbb{C}_{1331} = \mathbb{C}_{3113} = \mathbb{C}_{3131} = 1/2$	$C_{55} = 1$
$\mathbb{C}^{(9)}$	$\mathbb{C}_{1212} = \mathbb{C}_{1221} = \mathbb{C}_{2112} = \mathbb{C}_{2121} = 1/2$	$C_{66} = 1$
$\mathbb{C}^{(10)}$	$\mathbb{C}_{1123} = \mathbb{C}_{1132} = \mathbb{C}_{2311} = \mathbb{C}_{3211} = 1/2$	$C_{14} = C_{41} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(11)}$	$\mathbb{C}_{2213} = \mathbb{C}_{2231} = \mathbb{C}_{1322} = \mathbb{C}_{3122} = 1/2$	$C_{25} = C_{52} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(12)}$	$\mathbb{C}_{3312} = \mathbb{C}_{3321} = \mathbb{C}_{1233} = \mathbb{C}_{2133} = 1/2$	$C_{36} = C_{63} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(13)}$	$\mathbb{C}_{3323} = \mathbb{C}_{3332} = \mathbb{C}_{2333} = \mathbb{C}_{3233} = 1/2$	$C_{34} = C_{43} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(14)}$	$\mathbb{C}_{1113} = \mathbb{C}_{1131} = \mathbb{C}_{1311} = \mathbb{C}_{3111} = 1/2$	$C_{15} = C_{51} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(15)}$	$\mathbb{C}_{2212} = \mathbb{C}_{2221} = \mathbb{C}_{1222} = \mathbb{C}_{2122} = 1/2$	$C_{26} = C_{62} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(16)}$	$\mathbb{C}_{2223} = \mathbb{C}_{2232} = \mathbb{C}_{2322} = \mathbb{C}_{3222} = 1/2$	$C_{24} = C_{42} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(17)}$	$\mathbb{C}_{3313} = \mathbb{C}_{3331} = \mathbb{C}_{1333} = \mathbb{C}_{3133} = 1/2$	$C_{35} = C_{53} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(18)}$	$\mathbb{C}_{1112} = \mathbb{C}_{1121} = \mathbb{C}_{1211} = \mathbb{C}_{2111} = 1/2$	$C_{16} = C_{61} = 1/2$
$\mathbb{C}^{(19)}$	$\mathbb{C}_{1312} = \mathbb{C}_{1321} = \mathbb{C}_{3112} = \mathbb{C}_{3121} = \mathbb{C}_{1213} = \mathbb{C}_{1231}$ $= \mathbb{C}_{2113} = \mathbb{C}_{2131} = (2\sqrt{2})^{-1}$	$C_{56} = C_{65}$ $= (2\sqrt{2})^{-1}$
$\mathbb{C}^{(20)}$	$\mathbb{C}_{2313} = \mathbb{C}_{2321} = \mathbb{C}_{3212} = \mathbb{C}_{3221} = \mathbb{C}_{1223} = \mathbb{C}_{1232}$ $= \mathbb{C}_{2123} = \mathbb{C}_{2132} = (2\sqrt{2})^{-1}$	$C_{46} = C_{64}$ $= (2\sqrt{2})^{-1}$
$\mathbb{C}^{(21)}$	$\mathbb{C}_{2313} = \mathbb{C}_{2331} = \mathbb{C}_{3213} = \mathbb{C}_{3231} = \mathbb{C}_{1323} = \mathbb{C}_{1332}$ $= \mathbb{C}_{3123} = \mathbb{C}_{3132} = (2\sqrt{2})^{-1}$	$C_{45} = C_{54}$ $= (2\sqrt{2})^{-1}$

Tabla 3.1. Definición de los tensores elementales $\mathbb{C}^{(1)}, \dots, \mathbb{C}^{(21)}$ asociados a los 21 vectores de la base ortogonal en función de las componentes del tensor elástico y de su representación mediante la notación de Voigt.

Los factores de normalización que aparecen en la expresión anterior reflejan la multiplicidad de las componentes del tensor elástico y son incluidos tal que las normas Euclidianas de un tensor elástico arbitrario \mathbb{C} y su vector elástico asociado \mathbf{X} sean idénticas. Estas normas son definidas como

$$N(\mathbb{C}) = \sqrt{\langle \mathbb{C}, \mathbb{C} \rangle} = \sqrt{\langle \mathbf{X}, \mathbf{X} \rangle} = N(\mathbf{X}), \quad (3.11)$$

donde el producto escalar entre los tensores arbitrarios $\mathbb{C}^{(1)}$ y $\mathbb{C}^{(2)}$ o sus vectores asociados $\mathbf{X}^{(1)}$ y $\mathbf{X}^{(2)}$ es

$$\langle \mathbb{C}^{(1)}, \mathbb{C}^{(2)} \rangle = \mathbb{C}_{ijkl}^{(1)} \mathbb{C}_{ijkl}^{(2)} = X_i^{(1)} X_i^{(2)} = \langle \mathbf{X}^{(1)}, \mathbf{X}^{(2)} \rangle. \quad (3.12)$$

3.2.2 Descomposición del tensor elástico por proyección

3.2.2.1 Principio del método de proyección ortogonal

Un proyector en el espacio vectorial elástico de 21 dimensiones es descrito por una matriz de 21×21 elementos. Consideremos un vector elástico \mathbf{X} perteneciente al subespacio S de dimensión N_S del espacio vectorial 21D. Una clase de simetría más alta corresponde a un subespacio H de S . Por lo tanto, el vector elástico \mathbf{X} puede ser descompuesto como

$$\mathbf{X} = \mathbf{X}_H + \mathbf{X}_D, \quad (3.13)$$

donde \mathbf{X}_H pertenece a H y el vector de desviación \mathbf{X}_D al subespacio ortogonal a H . Si $(\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_{N_S})$ es una base ortonormal del subespacio S con $(\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_{N_H})$ pertenecientes a H y $(\mathbf{s}_{N_H+1}, \dots, \mathbf{s}_{N_S})$ al subespacio ortogonal a H , el vector de desviación \mathbf{X}_D que constituye la parte con simetría más baja del vector esta dado por

$$\mathbf{X}_D = (\mathbf{X} \cdot \mathbf{s}_{N_H+1})\mathbf{s}_{N_H+1} + \dots + (\mathbf{X} \cdot \mathbf{s}_{N_S})\mathbf{s}_{N_S}. \quad (3.14)$$

El proyector ortogonal p del subespacio S sobre el subespacio H está definido por

$$p(\mathbf{X}) = I(\mathbf{X}) - (\mathbf{X} \cdot \mathbf{X}_D)\mathbf{X}_D = \mathbf{X}_H, \quad (3.15)$$

donde I es el operador identidad. Las relaciones específicas satisfechas por los coeficientes de un vector perteneciente al subespacio H permiten encontrar el conjunto de vectores $(\mathbf{s}_{N_H+1}, \dots, \mathbf{s}_{N_S})$ que son ortogonales a H . Este conjunto es completado por $(\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_{N_H})$ vectores pertenecientes a H de manera de obtener una base ortogonal apropiada de S para la proyección sobre H .

3.2.2.2 Sistema de coordenadas cartesianas de simetría

La norma y el producto escalar definidos por las ecuaciones (3.11) y (3.12) son invariantes bajo una rotación del sistema de coordenadas cartesiano. Sin embargo, los coeficientes del vector \mathbf{X} dependen tanto del sistema de coordenadas cartesiano como del método de descomposición. Para encontrar el sistema de coordenadas cartesiano apropiado para el método de proyección se debe determinar la orientación de los ejes de simetría.

Cowin y Mehrabadi¹⁶⁹ definieron las condiciones necesarias y suficientes para que un vector sea normal a un plano de simetría. En particular, demostraron que tal vector debe ser un auto vector del tensor de dilatación elástico $d_{ij} = \mathbb{C}_{ijkl}$ y del tensor elástico de Voigt $v_{ik} = \mathbb{C}_{ijkl}$, los que son dados por

$$\begin{aligned} \mathbf{d} &= \begin{bmatrix} C_{11} + C_{12} + C_{13} & C_{16} + C_{26} + C_{36} & C_{15} + C_{25} + C_{35} \\ C_{16} + C_{26} + C_{36} & C_{12} + C_{22} + C_{32} & C_{14} + C_{24} + C_{34} \\ C_{15} + C_{25} + C_{35} & C_{14} + C_{24} + C_{34} & C_{13} + C_{23} + C_{33} \end{bmatrix}, \\ \mathbf{v} &= \begin{bmatrix} C_{11} + C_{66} + C_{55} & C_{16} + C_{26} + C_{45} & C_{15} + C_{35} + C_{46} \\ C_{16} + C_{26} + C_{45} & C_{66} + C_{22} + C_{44} & C_{24} + C_{34} + C_{56} \\ C_{15} + C_{35} + C_{46} & C_{24} + C_{34} + C_{56} & C_{55} + C_{44} + C_{33} \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (3.16)$$

Mientras que un tensor de cuarto orden tiene seis contracciones distintas de rango dos, las simetrías de los tensores elásticos reducen el número de contracciones distintas a dos, las cuales son convencionalmente elegidas para ser d_{ij} y v_{ik} . Físicamente, las

direcciones principales de d_{ij} son las direcciones principales del tensor de tensiones $\sigma_{ij}^{(d)}$ requeridas para producir una dilatación isotrópica $\varepsilon_{ij} = \varepsilon \delta_{ij}$ del medio anisotrópico:

$$\sigma_{ij}^{(d)} = \mathbb{C}_{ijkl} \varepsilon_{kl} = \mathbb{C}_{ijkl} \varepsilon \delta_{kl} = \varepsilon d_{ij}. \quad (3.17)$$

Las tres direcciones principales de v_{ik} son las tres direcciones de propagación de fase correspondientes a los extremos de la cantidad

$$Q = \rho(V_P^2 + V_{S_1}^2 + V_{S_2}^2), \quad (3.18)$$

donde ρ es la densidad y V_P , V_{S_1} y V_{S_2} son las velocidades de fase de la onda P , la onda rápida S_1 y la onda lenta S_2 , respectivamente. La Tabla 3.2 describe la estructura de los auto espacios de d_{ij} y v_{ik} y la relación entre el sistema de coordenadas cartesianas de simetría (SCCS) y los auto vectores para las diferentes clases de simetría. Para medios con simetría ortorrómbica o más alta, los auto vectores de d_{ij} y v_{ik} son idénticos y definen de manera única el SCCS. Para un medio ortorrómbico, los tres auto vectores son normales a los tres planos de simetría perpendiculares. Para medios tetragonales y hexagonales, solamente dos de los autovalores son distintos. Por lo tanto, solo hay un eje bien definido, el que corresponde al eje de simetría $2\pi/4$ (tetragonal) o al eje de isotropía transversal (hexagonal). La elección de los otros dos ejes es arbitraria. Para un medio isotrópico ningún vector es un auto vector de d_{ij} o v_{ik} , por lo que la selección de los ejes es completamente arbitraria. Un medio monoclinico tiene un solo auto vector común a d_{ij} y v_{ik} , el cual es normal al único plano de simetría. Finalmente, un medio triclinico no tiene auto valores comunes a d_{ij} y v_{ik} , y la elección del SCCS es arbitraria. Para una simetría inferior a la ortorrómbica, las tres direcciones del SCCS son elegidas como la bisectriz de cada par de un auto vector de d_{ij} y el correspondiente más cercano de v_{ik} . La elección es apropiada y estable para una parte triclinica pequeña (menos del 2 o 3%).

Clase de simetría elástica	Auto valores distintos de d_{ij} y v_{ik}	Auto vectores coincidentes de d_{ij} y v_{ik}	Ejes coordenados cartesianos de simetría
Triclinica	3	0	Sin particularidades
Monoclinica	3	1	El eje 3 es el único auto vector común
Ortorrómbica	3	3	Los tres ejes son los auto vectores comunes
Tetragonal	2	3	El eje 3 es el único auto vector definido
Hexagonal	2	3	El eje 3 es el único auto vector definido
Isotrópica	1	3	Sin particularidades

Tabla 3.2. Estructura de los auto espacios de d_{ij} y v_{ik} y la relación con el sistema coordenado cartesiano de simetría (SCCS) para las diferentes clases de simetría.

3.2.2.3 Descomposición del tensor elástico

Cualquier vector triclinico \mathbf{X} en un determinado sistema de coordenadas cartesianos puede ser descompuesto por una cascada de proyecciones en una suma de vectores pertenecientes a las diferentes clases de simetría:

$$\mathbf{X} = \mathbf{X}_{tric} + \mathbf{X}_{mon} + \mathbf{X}_{ort} + \mathbf{X}_{tet} + \mathbf{X}_{hex} + \mathbf{X}_{iso}. \quad (3.19)$$

El espacio de vectores elásticos tiene dimensión finita y por lo tanto todas las normas correctamente definidas son matemáticamente equivalentes, es decir, el uso de una norma distinta a la de la ecuación (3.11) cambiará las distancias, pero no la descomposición resultante. Además, una propiedad importante de una proyección ortogonal es que la distancia entre un vector \mathbf{X} y su proyección ortogonal $\mathbf{X}_H = p(\mathbf{X})$ sobre un dado subespacio es mínima. Estas dos características aseguran que la descomposición es optima una vez que el sistema de coordenadas cartesiano es seleccionado. Las diferentes partes de la simetría elástica pueden ser representadas como fracciones de la norma Euclidiana del vector de elasticidad $\|\mathbf{X}\|$ como sigue:

$$\begin{aligned} c_{iso} &= 1 - \frac{\|\mathbf{X}_{tri} + \mathbf{X}_{mon} + \mathbf{X}_{ort} + \mathbf{X}_{tet} + \mathbf{X}_{hex}\|}{\|\mathbf{X}\|} \\ c_{hex} &= 1 - c_{iso} - \frac{\|\mathbf{X}_{tri} + \mathbf{X}_{mon} + \mathbf{X}_{ort} + \mathbf{X}_{tet}\|}{\|\mathbf{X}\|} \\ c_{tet} &= 1 - c_{hex} - c_{iso} - \frac{\|\mathbf{X}_{tri} + \mathbf{X}_{mon} + \mathbf{X}_{ort}\|}{\|\mathbf{X}\|} \\ c_{ort} &= 1 - c_{tet} - c_{hex} - c_{iso} - \frac{\|\mathbf{X}_{tri} + \mathbf{X}_{mon}\|}{\|\mathbf{X}\|} \\ c_{mon} &= 1 - c_{ort} - c_{tet} - c_{hex} - c_{iso} - \frac{\|\mathbf{X}_{tri}\|}{\|\mathbf{X}\|} \\ c_{tri} &= 1 - c_{mon} - c_{ort} - c_{tet} - c_{hex} - c_{iso} \end{aligned} \quad (3.20)$$

tal que

$$c_{iso} + c_{hex} + c_{tet} + c_{ort} + c_{mon} + c_{tri} = 1. \quad (3.21)$$

Los cálculos para determinar el sistema de coordenadas cartesianas de simetría, las transformaciones en forma de vector, las descomposiciones simétricas y las normalizaciones fueron realizadas en este trabajo usando la implementación del método de Browaeys y Chevrot¹⁶⁸ en el Matlab Seismic Anisotropy Toolkit (MSAT) de Walker y Wookey¹⁷⁰.

3.3 EL MÉTODO DE FFT

El método de homogenización asintótica requiere la solución de los seis casos de carga mostrados en la ecuación (3.4). Se utiliza con este propósito el método de la transformada rápida de Fourier (FFT), introducido por Moulinec y Suquet²⁸. El algoritmo básico del método FFT consiste en la solución de la ecuación de Lippmann-Schwinger de manera iterativa haciendo uso del operador de Green asociado al material lineal de referencia. La precisión y el desempeño del esquema básico se degrada marcadamente cuando el contraste entre las propiedades elásticas del compuesto es alto. Este es justamente el caso en este trabajo, ya que la microestructura trabecular consiste en una fase sólida y una hueca. Para superar esta limitación se emplea el esquema basado en el tensor de polarización de Monchiet y Bonnet¹⁶², que si bien sirve para trabajar con compuestos con alto contraste entre las propiedades de sus fases, su convergencia para microestructuras con contraste infinito no ha sido demostrada¹⁶³. Se recurre por lo tanto a modelar la respuesta mecánica de la fase hueca mediante propiedades elásticas muy bajas

comparadas con aquellas de la fase sólida, lo que resulta es modelos con un contraste alto pero finito.

A continuación, se presentan detalles de la formulación de ambos algoritmos y de la implementación realizada. El estudio sobre la mejor estrategia para especificar las propiedades de las fases se presentará en la Sección 3.6.

3.3.1 Elemento de volumen representativo

La información representativa de la microestructura es provista por una imagen (micro-TC) de la microestructura con una complejidad arbitraria. La imagen contiene N píxeles, a los que se asignan propiedades mecánicas individualmente. La aplicación en este trabajo se limita a dos fases, aunque en principio cada pixel podría ser considerado como un constituyente diferente.

3.3.2 Problema auxiliar

Empleando la teoría de homogenización, el campo de deformaciones local $\varepsilon_\mu(\mathbf{u}_\mu(\mathbf{y}))$ puede ser expresado como la suma de su promedio ε y un término de fluctuación $\varepsilon_\mu(\mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y}))$:

$$\varepsilon_\mu(\mathbf{u}_\mu(\mathbf{y})) = \varepsilon_\mu(\mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y})) + \varepsilon, \quad (3.22)$$

o de manera equivalente

$$\mathbf{u}_\mu(\mathbf{y}) = \mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y}) + \varepsilon \cdot \mathbf{y}. \quad (3.23)$$

Se considera el problema auxiliar de un cuerpo lineal elástico homogéneo con una rigidez \mathbb{C}^0 sometido a un campo de polarización $\tau_\mu(\mathbf{y})$ tal que

$$\begin{cases} \sigma(\mathbf{y}) = \mathbb{C}^0 : \varepsilon_\mu(\mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y})) + \tau_\mu(\mathbf{y}) & \forall \mathbf{y} \in V \\ \text{div } \sigma_\mu(\mathbf{y}) = \mathbf{0} & \forall \mathbf{y} \in V \\ \mathbf{u}_\mu^* & \text{periódico} \\ \sigma_\mu(\mathbf{y}) \cdot \mathbf{n} & \text{antiperiódico} \end{cases} \quad (3.24)$$

donde la solución de (3.24) puede ser expresada en los espacios real y de Fourier, respectivamente, haciendo uso del operador de Green Γ^0 asociado con \mathbb{C}^0 :

$$\varepsilon_\mu(\mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y})) = -\Gamma^0 * \tau_\mu(\mathbf{y}) \quad \forall \mathbf{y} \in V, \quad (3.25)$$

o

$$\hat{\varepsilon}_\mu(\mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y})) = -\hat{\Gamma}^0(\xi) : \hat{\tau}_\mu(\xi) \quad \forall \xi \neq \mathbf{0}, \quad \hat{\varepsilon}_\mu(\mathbf{0}) = \mathbf{0}. \quad (3.26)$$

donde el operador $*$ indica la convolución entre dos funciones.

El operador Γ^0 es conocido explícitamente en el espacio de Fourier. Cuando el material de referencia es isotrópico (con coeficientes de Lamé λ^0 y μ^0) toma la forma:

$$\hat{\Gamma}_{ijkh}^0(\xi) = \frac{1}{4\mu^0|\xi|^2} (\delta_{ki}\xi_h\xi_j + \delta_{hi}\xi_k\xi_j + \delta_{kj}\xi_h\xi_i + \delta_{hj}\xi_k\xi_i) - \frac{\lambda^0 + \mu^0}{\mu^0(\lambda^0 + 2\mu^0)} \frac{\xi_i\xi_j\xi_k\xi_h}{|\xi|^4}. \quad (3.27)$$

3.3.3 La ecuación periódica de Lippmann-Schwinger

El problema auxiliar puede ser usado para resolver el problema de un material compuesto lineal heterogéneo con rigidez $\mathbb{C}_\mu(\mathbf{y})$ en el punto \mathbf{x} sometido a una deformación prescrita $\bar{\boldsymbol{\varepsilon}}$:

$$\begin{cases} \boldsymbol{\sigma}_\mu(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu(\mathbf{u}_\mu^*(\mathbf{y})) + \boldsymbol{\varepsilon} & \forall \mathbf{y} \in V \\ \operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_\mu(\mathbf{y}) = \mathbf{0} & \forall \mathbf{y} \in V \\ \mathbf{u}_\mu^* & \text{periódico} & \forall \mathbf{y} \in \partial V \\ \boldsymbol{\sigma}_\mu(\mathbf{y}) \cdot \mathbf{n} & \text{antiperiódico} & \forall \mathbf{y} \in \partial V \end{cases} \quad (3.28)$$

Con este propósito se introduce un material de referencia homogéneo con una rigidez \mathbb{C}^0 y un tensor de polarización $\boldsymbol{\tau}(\mathbf{y})$, el cual no se conoce a priori, se define como:

$$\boldsymbol{\tau}(\mathbf{y}) = \delta \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu(\mathbf{u}_\mu(\mathbf{y})), \quad \delta \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) - \mathbb{C}^0. \quad (3.29)$$

De este modo, el problema se reduce a la ecuación de Lippmann-Schwinger, la cual se define en el espacio real y el espacio de Fourier como:

$$\begin{cases} \boldsymbol{\varepsilon}_\mu(\mathbf{u}_\mu(\mathbf{y})) = -\boldsymbol{\Gamma}^0 * \boldsymbol{\tau}_\mu(\mathbf{y}) + \boldsymbol{\varepsilon} \\ \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu(\xi) = -\hat{\boldsymbol{\Gamma}}^0(\xi) : \hat{\boldsymbol{\tau}}_\mu(\xi) & \forall \xi \neq \mathbf{0}, \quad \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu(\mathbf{0}) = \mathbf{0}, \end{cases} \quad (3.30)$$

donde $\boldsymbol{\tau}$ esta dado por (3.29).

3.3.4 Algoritmo básico

El principio del algoritmo consiste en usar alternativamente (3.29) y (3.30), en el espacio real y de Fourier, respectivamente, en un esquema iterativo, para resolver (3.28). El algoritmo es

$$\begin{aligned} & \text{Inicialización: } \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^0(\mathbf{y}) = \boldsymbol{\varepsilon}, \quad \forall \mathbf{y} \in V \\ & \quad \boldsymbol{\sigma}_\mu^0(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^0(\mathbf{y}), \quad \forall \mathbf{y} \in V \\ & \text{Iteración } i + 1 \quad \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i \text{ y } \boldsymbol{\sigma}_\mu^i \text{ conocidos} \\ & \quad (a) \quad \boldsymbol{\tau}_\mu^i(\mathbf{y}) = \boldsymbol{\sigma}_\mu^i(\mathbf{y}) - \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i(\mathbf{y}) \\ & \quad (b) \quad \hat{\boldsymbol{\tau}}_\mu^i = \mathcal{F}(\boldsymbol{\tau}_\mu^i) \\ & \quad (c) \quad \text{Test de convergencia} \\ & \quad (d) \quad \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^{i+1}(\xi) = -\hat{\boldsymbol{\Gamma}}^0(\xi) : \hat{\boldsymbol{\tau}}_\mu^i(\xi) \quad \forall \xi \neq \mathbf{0}, \quad \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^{i+1}(\mathbf{0}) = \boldsymbol{\varepsilon} \\ & \quad (e) \quad \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1} = \mathcal{F}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^{i+1}) \\ & \quad (f) \quad \boldsymbol{\sigma}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}) \end{aligned} \quad (3.31)$$

donde \mathcal{F} y \mathcal{F}^{-1} denotan la transformada de Fourier y la transformada inversa de Fourier. El algoritmo se puede simplificar notando que:

$$\boldsymbol{\Gamma}^0 * (\mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu) = \boldsymbol{\varepsilon}_\mu. \quad (3.32)$$

El algoritmo modificado queda entonces:

$$\begin{aligned}
 &\text{Inicialización: } \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^0(\mathbf{y}) = \boldsymbol{\varepsilon}, \forall \mathbf{y} \in V \\
 &\quad \boldsymbol{\sigma}_\mu^0(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^0(\mathbf{y}), \forall \mathbf{y} \in V \\
 &\text{Iteración } i + 1 \quad \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i \text{ y } \boldsymbol{\sigma}_\mu^i \text{ conocidos} \\
 &\quad (a) \quad \hat{\boldsymbol{\sigma}}_\mu^i = \mathcal{F}(\boldsymbol{\sigma}_\mu^i) \\
 &\quad (b) \quad \text{Test de convergencia} \\
 &\quad (c) \quad \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^{i+1}(\boldsymbol{\xi}) = \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^i(\boldsymbol{\xi}) - \hat{\boldsymbol{\Gamma}}^0(\boldsymbol{\xi}) : \hat{\boldsymbol{\sigma}}_\mu^i(\boldsymbol{\xi}) \quad \forall \boldsymbol{\xi} \neq \mathbf{0}, \quad \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^{i+1}(\mathbf{0}) = \boldsymbol{\varepsilon} \\
 &\quad (d) \quad \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1} = \mathcal{F}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}_\mu^{i+1}) \\
 &\quad (e) \quad \boldsymbol{\sigma}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}), \forall \mathbf{y} \in V
 \end{aligned} \tag{3.33}$$

La convergencia se alcanza cuando $\boldsymbol{\sigma}_\mu^{i+1}$ está en equilibrio.

3.3.5 Esquema basado en el campo de polarización

Como se mencionó anteriormente, la precisión y el desempeño del esquema básico se degradan rápidamente al aumentar el contraste entre las fases. Para superar este problema se emplea en este trabajo el esquema introducido por Monchiet y Bonnet¹⁶², el cual hace uso del campo de polarización definido en (3.29) para resolver el problema de un material lineal elástico heterogéneo sometido a una polarización macroscópica prescrita $\boldsymbol{\tau}$. La relación iterativa asociada se puede escribir como:

$$\boldsymbol{\tau}_\mu^{i+1} = \boldsymbol{\tau}_\mu^i - \alpha \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\Gamma}^0 * \mathbb{C}_\mu : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \beta \boldsymbol{\Delta}^0 * \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \langle \boldsymbol{\tau}_\mu^i \rangle + \boldsymbol{\tau}, \tag{3.34}$$

donde α y β son constantes y

$$\begin{aligned}
 \hat{\boldsymbol{\Delta}}^0(\boldsymbol{\xi}) &= \mathbb{C}^0 - \mathbb{C}^0 : \hat{\boldsymbol{\Gamma}}^0 : \mathbb{C}^0 \quad \forall \boldsymbol{\xi} \neq \mathbf{0} \text{ y} \\
 \hat{\boldsymbol{\Delta}}^0(\boldsymbol{\xi}) &= \mathbf{0} \quad \text{cuando } \boldsymbol{\xi} = \mathbf{0}.
 \end{aligned} \tag{3.35}$$

Si se reemplaza \mathbb{C}^0 por $-\mathbb{C}^0$ y se cambia β por $-\beta$ en la ecuación (3.34), resulta:

$$(\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1} = (\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \alpha \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\Gamma}^0 * \mathbb{C}_\mu : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \beta \boldsymbol{\Delta}^0 * \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \langle (\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i \rangle + \boldsymbol{\tau} \tag{3.36}$$

La (3.36) puede ser reescrita en función de la deformación macroscópica, $\boldsymbol{\varepsilon}$, en reemplazo de la polarización macroscópica, $\boldsymbol{\tau}$, de lo que resulta

$$(\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1} = (\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \alpha \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\Gamma}^0 * \mathbb{C}_\mu : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \beta \boldsymbol{\Delta}^0 * \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i - \beta \mathbb{C}^0 : (\langle \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i \rangle - \boldsymbol{\varepsilon}). \tag{3.37}$$

Esto asegura que el promedio de la deformación cuando se alcanza la convergencia será igual a la deformación macroscópica prescrita $\bar{\boldsymbol{\varepsilon}}$. De hecho, se tiene la siguiente relación sobre el promedio de los campos de deformación y tensión:

$$\langle (\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1} \rangle = \langle (\mathbb{C}_\mu + \mathbb{C}^0) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i \rangle - \beta \mathbb{C}^0 : (\langle \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i \rangle - \boldsymbol{\varepsilon}), \tag{3.38}$$

lo que implica que: $\langle \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i=\infty} \rangle = \boldsymbol{\varepsilon}$

El algoritmo iterativo del esquema de polarización es

Iteración $i + 1$ $\boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i$ y $\boldsymbol{\sigma}_\mu^i$ conocidos

$$\begin{aligned}
 (a) \quad & \mathbf{s}_a^i(\mathbf{y}) = \boldsymbol{\sigma}_\mu^i(\mathbf{y}) + (1 - \beta) \cdot \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i(\mathbf{y}) \\
 & \mathbf{s}_b^i(\mathbf{y}) = \alpha \cdot \boldsymbol{\sigma}_\mu^i(\mathbf{y}) - \beta \cdot \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^i(\mathbf{y}) \\
 (b) \quad & \widehat{\mathbf{s}}_b^i = \mathcal{F}(\mathbf{s}_b^i) \\
 (c) \quad & \widehat{\boldsymbol{\varepsilon}}_b^i(\boldsymbol{\xi}) = -\widehat{\Gamma}^0(\boldsymbol{\xi}) : \widehat{\mathbf{s}}_b^i(\boldsymbol{\xi}) \quad \forall \boldsymbol{\xi} \neq \mathbf{0} \quad \widehat{\boldsymbol{\varepsilon}}_b^i(\mathbf{0}) = \beta \cdot \boldsymbol{\varepsilon} \\
 (d) \quad & \boldsymbol{\varepsilon}_b^i(\mathbf{y}) = \mathcal{F}(\widehat{\boldsymbol{\varepsilon}}_b^i(\boldsymbol{\xi})) \\
 (e) \quad & \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}) = (\mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) + \mathbb{C}^0)^{-1} : (\mathbf{s}_a^i(\mathbf{y}) + \mathbb{C}^0 : \boldsymbol{\varepsilon}_b^i(\mathbf{y})) \\
 (f) \quad & \boldsymbol{\sigma}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}) = \mathbb{C}_\mu(\mathbf{y}) : \boldsymbol{\varepsilon}_\mu^{i+1}(\mathbf{y}) \\
 (g) \quad & \text{Test de convergencia}
 \end{aligned} \tag{3.39}$$

Los coeficientes de Lamé del material de referencia se definieron de acuerdo con Moulinec y Suquet²⁸ como

$$\begin{aligned}
 \lambda^0 &= \frac{1}{2}(\lambda^{\text{hueso}} + \lambda^{\text{hueco}}) \\
 \mu^0 &= \frac{1}{2}(\mu^{\text{hueso}} + \mu^{\text{hueco}})
 \end{aligned} \tag{3.40}$$

Siendo λ^{hueso} y μ^{hueso} los parámetros de Lamé del hueso y λ^{hueco} y μ^{hueco} los parámetros de Lamé de la fase hueca.

La elección óptima de α y β para minimizar el número de iteraciones depende de las propiedades elásticas, la resolución espacial del modelo y la geometría^{33,38}. Es interesante notar que el esquema (3.39) se reduce a los esquemas de Eyre-Milton¹⁶⁰ y de Lagrangianos aumentados¹⁶¹ cuando estos coeficientes son ajustados como $\alpha = \beta = 2$ y $\alpha = \beta = 1$, respectivamente^{33,38}. En general, la tasa de convergencia se reduce con el incremento del contraste entre las propiedades elásticas de las fases de la microestructura. Moulinec y Silva¹⁶³ estudiaron la dependencia de la tasa de convergencia con el contraste para diferentes ajustes del esquema iterativo y encontraron que, para modelos con alto contraste, el esquema de Eyre-Milton ($\alpha = \beta = 2$) y el esquema basado en el campo de polarización con $\alpha = \beta = 1.5$ presentan las tasas de convergencia más altas (ambos ajusten convergen con la misma tasa). En base a estos antecedentes se seleccionó para este trabajo el esquema basado en el campo de polarización con $\alpha = \beta = 1.5$.

3.3.6 Test de convergencia

El test de convergencia consiste en comparar las desviaciones del equilibrio, la compatibilidad y las condiciones de carga prescritas en el espacio de Fourier con una tolerancia prescrita $\epsilon = 10^{-4}$ ¹⁶³.

- Criterio sobre el equilibrio de las tensiones

La desviación del equilibrio en la iteración i es evaluada usando la norma L2 de la divergencia de las tensiones definida como:

$$\|\text{div}(\boldsymbol{\sigma}_\mu^i)\|_2 = \sqrt{\frac{1}{V} \int_V |\text{div}(\boldsymbol{\sigma}_\mu^i)|^2 d\mathbf{y}}, \tag{3.41}$$

donde $|\cdot|$ denota la norma euclidiana de un vector.

Mediante el teorema de Parseval, la $div(\sigma_\mu)$ es fácilmente evaluada en el espacio de Fourier como:

$$\|div(\sigma_\mu^i)\|_2 = \sqrt{\sum_{\xi} |\xi \cdot \hat{\sigma}_\mu^i(\xi)|^2}, \quad (3.42)$$

que es normalizada por las tensiones macroscópicas con el fin de que sea insensible a un factor lineal en la deformación prescripta. Así,

$$\epsilon_{equilibrio} = \frac{\|div(\sigma_\mu^i)\|_2}{\|\langle \sigma_\mu^i \rangle\|} = \sqrt{\frac{\sum_{\xi} |\xi \cdot \hat{\sigma}_\mu^i(\xi)|^2}{\|\hat{\sigma}_\mu^i(0)\|^2}}, \quad (3.43)$$

donde $\|\cdot\|$ denota la norma de Frobenius de un tensor de Segundo orden.

- Criterio sobre las ecuaciones de compatibilidad

Hay seis relaciones que deben ser satisfechas:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{11}}}{\partial y_2^2} + \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{22}}}{\partial y_2^2} - 2 \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{12}}}{\partial y_1 \partial y_2} &= 0 \\ \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{22}}}{\partial y_3^2} + \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{33}}}{\partial y_2^2} - 2 \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{23}}}{\partial y_2 \partial y_3} &= 0 \\ \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{33}}}{\partial y_1^2} + \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{11}}}{\partial y_3^2} - 2 \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{13}}}{\partial x_3 \partial x_1} &= 0 \\ \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{11}}}{\partial y_2 \partial y_3} - \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{13}}}{\partial y_1 \partial y_2} - \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{12}}}{\partial y_1 \partial y_3} + \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{23}}}{\partial y_1 \partial y_1} &= 0 \\ \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{22}}}{\partial y_3 \partial y_1} - \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{12}}}{\partial y_2 \partial y_3} - \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{23}}}{\partial y_2 \partial y_1} + \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{13}}}{\partial y_2 \partial y_2} &= 0 \\ \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{33}}}{\partial y_1 \partial y_2} - \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{23}}}{\partial y_3 \partial y_2} - \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{13}}}{\partial y_3 \partial y_1} + \frac{\partial^2 \epsilon_{\mu_{12}}}{\partial y_3 \partial y_3} &= 0. \end{aligned} \quad (3.44)$$

La desviación de la compatibilidad es fácilmente evaluada en el espacio de Fourier mediante:

$$\epsilon_{compatibilidad} = \frac{\max_{\xi} \left(\max_{j=1,\dots,6} (|\hat{c}_j(\xi)|) \right)}{\sqrt{\sum_{\xi} \hat{\epsilon}_{\mu_{ij}}(\xi) : \hat{\epsilon}_{\mu_{ij}}^*(\xi)}}, \quad (3.45)$$

con:

$$\begin{aligned}
 \hat{c}_1(\xi) &= -\xi_2 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{11}}(\xi) - \xi_1 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{22}}(\xi) + 2\xi_1 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{12}}(\xi) \\
 \hat{c}_2(\xi) &= -\xi_3 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{22}}(\xi) - \xi_2 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{33}}(\xi) + 2\xi_2 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{23}}(\xi) \\
 \hat{c}_3(\xi) &= -\xi_1 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{33}}(\xi) - \xi_3 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{11}}(\xi) + 2\xi_3 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{13}}(\xi) \\
 \hat{c}_4(\xi) &= -\xi_2 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{11}}(\xi) + \xi_1 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{13}}(\xi) + \xi_1 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{12}}(\xi) - \xi_1 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{23}}(\xi) \\
 \hat{c}_5(\xi) &= -\xi_3 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{22}}(\xi) + \xi_2 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{12}}(\xi) + \xi_2 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{23}}(\xi) - \xi_2 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{13}}(\xi) \\
 \hat{c}_6(\xi) &= -\xi_1 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{33}}(\xi) + \xi_3 \xi_1 \hat{\epsilon}_{\mu_{23}}(\xi) + \xi_3 \xi_2 \hat{\epsilon}_{\mu_{13}}(\xi) - \xi_3 \xi_3 \hat{\epsilon}_{\mu_{12}}(\xi),
 \end{aligned} \tag{3.46}$$

- Criterio sobre las condiciones de carga:

La convergencia sobre las condiciones de carga es comprobada mediante:

$$\epsilon_{carga} = \frac{\|\langle \epsilon_{\mu} \rangle - \epsilon\|}{\|\epsilon\|} = \frac{\sqrt{(\langle \epsilon_{\mu_{ij}} \rangle - \epsilon_{ij}) : (\langle \epsilon_{\mu_{ij}} \rangle - \epsilon_{ij})}}{\sqrt{\epsilon_{ij} : \epsilon_{ij}}}. \tag{3.47}$$

3.3.7 Implementación

El esquema (3.39) fue programado en C y se realizó una implementación en paralelo usando OpenMP. Esto se realizó durante una estadía en el Instituto de Mecánica Aplicada de la Universidad de Braunschweig (Alemania) en el marco del proyecto “Advanced Numerical Simulation techniques for solving complex engineering problems” del programa FP7-PEOPLE-2009-IRSES de la Unión Europea. Para probar la implementación se utilizaron dos computadoras, una HP ML350p equipada con dos procesadores Intel Xeon E5-2620 y 136GB de RAM, y el clúster TUPAC perteneciente a CSC-CONICET, que cuenta con 64 nodos Dell PowerEdge C6145 equipados con cuatro procesadores AMD Opteron 6276s y 128GB de RAM. Para evaluar el desempeño en la computadora HP ML350p se utilizó un modelo de $128 \times 128 \times 128$ voxels que necesita de alrededor de 950 iteraciones para cada caso de carga. El tiempo de solución fue alrededor de dos horas por caso de carga en la computadora HP en modo secuencial (un procesador), mientras que en paralelo se logró un incremento máximo de velocidad de $2 \times$ usando cuatro procesadores lógicos. Para evaluar el algoritmo en el sistema Dell se utilizó un modelo constituido por $300 \times 300 \times 300$ voxels. El número de iteraciones para este modelo fue de alrededor de 830 por caso de carga. Los tiempos de cómputo fueron de entre 36 y 45 horas en modo secuencial; se alcanzó un incremento de velocidad de $3 \times$ empleando 8 procesadores lógicos. En lo que respecta al requerimiento de memoria, esta se incrementa linealmente con el número de voxels de acuerdo con la siguiente ecuación

$$\text{Memory [GB]} = 1.57 * \frac{\text{Number of voxels}}{1 \times 10^6}. \tag{3.48}$$

3.3.8 Post-procesamiento

Para la homogenización, los seis casos de carga de la ecuación (3.4) son resueltos usando el esquema (3.39), y los resultados correspondientes son reemplazados en la ecuación (3.5) para calcular el tensor estructural \mathbb{M}^p para cada voxel en el modelo. Con este objetivo, se construye un sistema de ecuaciones para cada caso de carga usando las deformaciones macroscópicas ϵ_{pm}^{kl} y sus correspondientes $\epsilon_{\mu_{ij}}^{kl}$ en la microescala:

$$\begin{Bmatrix} \varepsilon_{ij}^{11} \\ \varepsilon_{ij}^{22} \\ \varepsilon_{ij}^{33} \\ \varepsilon_{ij}^{12} \\ \varepsilon_{ij}^{13} \\ \varepsilon_{ij}^{23} \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{\mu 11}^{11} & \varepsilon_{\mu 22}^{11} & \varepsilon_{\mu 33}^{11} & \varepsilon_{\mu 12}^{11} & \varepsilon_{\mu 13}^{11} & \varepsilon_{\mu 23}^{11} \\ \varepsilon_{\mu 11}^{22} & \varepsilon_{\mu 22}^{22} & \varepsilon_{\mu 33}^{22} & \varepsilon_{\mu 12}^{22} & \varepsilon_{\mu 13}^{22} & \varepsilon_{\mu 23}^{22} \\ \varepsilon_{\mu 11}^{33} & \varepsilon_{\mu 22}^{33} & \varepsilon_{\mu 33}^{33} & \varepsilon_{\mu 12}^{33} & \varepsilon_{\mu 13}^{33} & \varepsilon_{\mu 23}^{33} \\ \varepsilon_{\mu 11}^{12} & \varepsilon_{\mu 22}^{12} & \varepsilon_{\mu 33}^{12} & \varepsilon_{\mu 12}^{12} & \varepsilon_{\mu 13}^{12} & \varepsilon_{\mu 23}^{12} \\ \varepsilon_{\mu 11}^{13} & \varepsilon_{\mu 22}^{13} & \varepsilon_{\mu 33}^{13} & \varepsilon_{\mu 12}^{13} & \varepsilon_{\mu 13}^{13} & \varepsilon_{\mu 23}^{13} \\ \varepsilon_{\mu 11}^{23} & \varepsilon_{\mu 22}^{23} & \varepsilon_{\mu 33}^{23} & \varepsilon_{\mu 12}^{23} & \varepsilon_{\mu 13}^{23} & \varepsilon_{\mu 23}^{23} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \mathbb{M}_{ij11} \\ \mathbb{M}_{ij22} \\ \mathbb{M}_{ij33} \\ \mathbb{M}_{ij12} \\ \mathbb{M}_{ij13} \\ \mathbb{M}_{ij23} \end{Bmatrix}_p \quad (3.49)$$

Una vez que \mathbb{M}^p es determinado para cada voxel, se calcula el tensor de elasticidad homogenizado usando la versión discreta de la ecuación (3.8):

$$\mathbb{C} = \frac{1}{\sum_{p=1}^N V_i} \sum_{p=1}^N \mathbb{C}_{\mu}^p \mathbb{M}^p V_i = \frac{1}{N} \sum_{p=1}^N \mathbb{C}_{\mu}^p \mathbb{M}^p, \quad (3.50)$$

donde N es el número de voxels dentro del RVE y V_i son sus volúmenes. En la ecuación (3.50) se hizo uso del hecho de que los volúmenes de los voxels son idénticos. El post procesamiento fue implementado en Matlab.

3.4 MUESTRAS

3.4.1 Muestras artificiales

Las geometrías para las muestras artificiales son las introducidas por Kowalczyk⁴¹, que son descriptas y analizadas en detalle en el Capítulo 4. Estas trabéculas artificiales consisten en celdas unitarias repetitivas hexaédricas como la mostrada en la Figura 3.2. Se consideran para este análisis cinco microestructuras con fracciones volumétricas sólidas y parámetros geométricos que cubran los rangos reportados por van Rietbergen y Huiskes¹⁷¹ y Kabel et al.¹⁶⁶ para el hueso trabecular. Las muestras fueron “rebanadas” para producir series de imágenes binarias bidimensionales que imitan las imágenes de micro-TC. Estas imágenes fueron luego usadas para realizar análisis geométricos con BoneJ⁷⁰. La Tabla 3.3 reporta los valores de los micro parámetros que determinan la geometría de las cinco muestras y los resultados para la fracción de volumen sólido BV/TV , el espesor trabecular t , el espaciado trabecular s , y el espesor trabecular normalizado $t/(t + s)$.

Muestra	BV/TV	t_c	t_h	t_v	t_e	Espesor trabecular, t	Espaciado trabecular, s	Espesor trabecular normalizado, $t/(t + s)$
A1	0.07	0.05	0.55	0.15	0.60	0.22	3.06	0.07
A2	0.12	0.10	0.10	0.35	1.20	0.27	1.98	0.12
A3	0.28	0.15	0.35	0.55	1.00	0.49	1.91	0.20
A4	0.35	0.25	0.30	0.50	1.20	0.74	1.57	0.32
A5	0.50	0.25	0.95	0.50	1.00	0.87	1.40	0.38

Tabla 3.3. Datos geométricos de las muestras artificiales. Todas las dimensiones están normalizadas respecto a la longitud de la celda unitaria en la Figura 4.3.

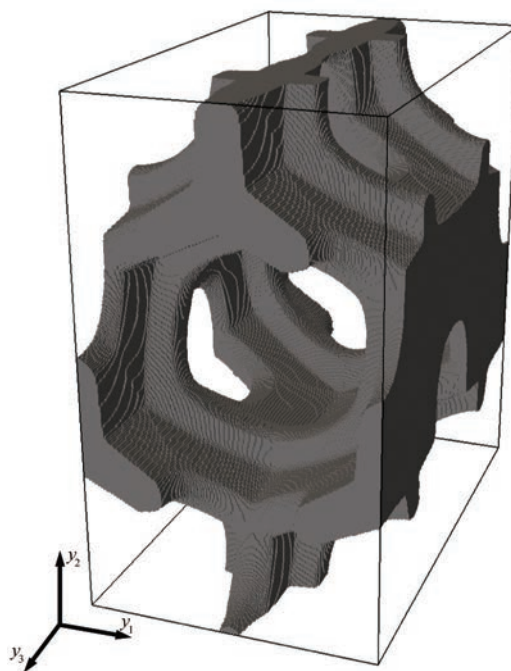


Figura 3.2. Celda cúbica asociada a la estructura repetitiva de la Figura 4.3 utilizada para los modelos numéricos ($t_c = 0.15$, $t_h = 0.35$, $t_v = 0.55$ y $t_e = 1$).

3.4.2 Muestras naturales

Se estudian cuatro muestras de hueso trabecular naturales, que son designadas como N1, N2, N3 y N4 (ver Figura 3.3). Las muestras N1 y N2 provienen de cabezas femorales bovinas. Ibarra Pino¹⁷² produjo la muestra N1 en el INTEMA, mientras que la Facultad de Ingeniería de São Carlos de la Universidad de São Paulo proporcionó los datos de las micro-TC de la muestra N2¹⁷³. Las muestras N3 y N4, fueron producidas en la división Electroquímica Aplicada del INTEMA^{174,175}, y corresponden a fémures de ratas macho Hokkaido adultas con implantes de acero inoxidable recubiertos. Los tiempos de implantación de N3 y N4 fueron 4 y 8 semanas, respectivamente. Por lo tanto, la madurez del hueso de N3 es mayor que la del N4.

Las muestras producidas en el INTEMA fueron preparadas de acuerdo con el siguiente procedimiento. Los huesos se limpiaron de los tejidos blandos circundantes y se fijaron en formaldehído neutro al 10% en peso durante al menos 24 h (10 días en el caso de la muestra N1). Luego, fueron deshidratadas en una serie de mezclas de acetona y agua seguidas por una solución de metacrilato, y finalmente embebidas en una solución de metacrilato de metilo (MMA) y polimerizadas (PMMA). Finalmente, se cortaron muestras de 5 milímetros de espesor de los bloques embebidos en PMMA para los estudios de micro tomografía computada y nano indentación. Los cortes fueron hechos con una hoja de corte de diamante a baja velocidad (Buehler GmbH) enfriada con agua. Las muestras utilizadas para la nanoindentación se pulieron primero con papel de lija de 600 a 2000 lubricado con agua y luego con polvo de alúmina de $0,3 \mu m$ utilizando una máquina automática de lijado y pulido (Logitech, UK). Se procuró mantener la superficie libre de rayas tanto como fue posible.

Las muestras fueron escaneadas usando un micro tomógrafo SkyScan 1172 (Bruker microCT, Belgium) en la Facultad de Ingeniería de São Carlos de la Universidad de São Paulo. Los datos de los tamaños de pixel en el plano son reportados en la Tabla 3.4. El

espesor de los cortes (fuera del plano) fue el mismo que el tamaño de pixel en el plano. Las imágenes de TC fueron procesadas con el BoneJ⁷⁰ para obtener los datos geométricos sobre las regiones de interés (ROI) mostradas en la Figura 3.3. Los resultados para la fracción de volumen sólida, el espesor trabecular y el espaciado trabecular son mostrados en la Tabla 3.4.

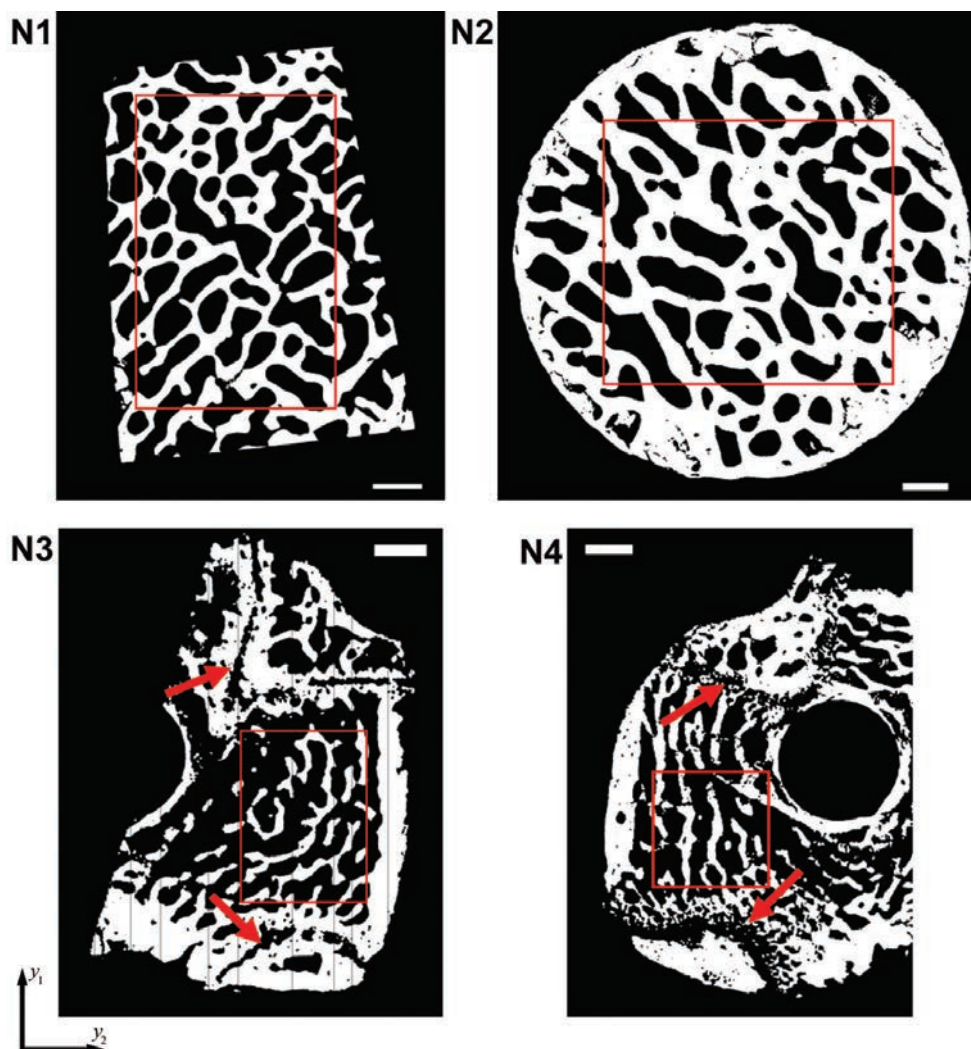


Figura 3.3. Imágenes de TC segmentadas de las muestras naturales. N1 y N2: cabezas femorales bovinas, N3 y N4: fémures de ratas Hokkaido. Los recuadros indican las ROI. Las longitudes de referencia son de $100\ \mu\text{m}$ en todas las figuras. Las flechas en N3 y N4 indican el crecimiento de las placas.

Muestra	Dimensiones del ROI [mm]	Tamaño de pixel [μm]	BV/TV	Espesor trabecular, t [μm]	Espaciado trabecular, s [μm]	Espesor trabecular normalizado, $t/(t + s)$
N1	4.1×6.5×5.6	5.96	0.39	200	443	0.31
N2	6.6×6.6×6.2	6.62	0.51	315	523	0.38
N3	2.6×3.5×2.6	8.70	0.27	150	376	0.29
N4	2.6×2.6×2.6	8.70	0.30	152	390	0.28

Tabla 3.4. Datos geométricos de las muestras naturales.

Los módulos elásticos de los tejidos trabeculares fueron medidos mediante ensayos de micro y nano indentación realizados en el INTEMA usando el método de Oliver y Pharr¹⁷⁶. La muestra N1 fue micro indentada en un TI 900 Triboindenter (Hysitron, MN, USA) usando un indentador Vickers de diamante. La máxima carga de indentación de 1500 *mN* fue mantenida constante por 45 *s* para minimizar los efectos de creep. Las tasas de carga y descarga fueron de 200 *mN/s* y 100 *mN/s*, respectivamente. Los resultados reportados son el promedio sobre ocho indentaciones. La muestra N2 no se encontraba disponible para ser ensayada, por lo que se asumieron las mismas propiedades de la N1. Las muestras de rata (N3 y N4) fueron nano indentadas usando un indentador Berkovich de diamante. La carga máxima fue de 1 *mN* y fue mantenida constante por 30 *s*. Las tasas de carga y descarga fueron de 0.1 *mN/s*. Se realizaron indentaciones de una grilla de 3 × 3 separadas 5 μm sobre cada muestra y los resultados fueron promediados. Los resultados para la dureza y el módulo de Young se resumen en la Tabla 3.5. Se asumió un coeficiente de Poisson $\nu = 0.3$ para todas las muestras.

Muestra	Dureza [GPa]	Módulo elástico [GPa]
N1: Hueso bovino	0.39 ± 0.02	7.93 ± 0.86
N3: Hueso de rata	0.94 ± 0.22	26.59 ± 3.05
N4: Hueso de rata	0.73 ± 0.19	23.28 ± 4.00
Promedio del hueso de rata	0.85 ± 0.22	25.21 ± 3.64

Tabla 3.5. Dureza y módulo elástico obtenidos por micro y nano indentación.

Los datos en la Tabla 3.4 muestran que N3 y N4 no exhiben grandes diferencias entre sus espesores y espaciados trabeculares. Las diferencias en dureza y módulo elástico en la Tabla 3.5 son 22% y 14% respectivamente, pero sus desviaciones estándar se superponen. Las diferencias pueden ser atribuidas a la variabilidad natural entre las muestras y los diferentes grados de madurez del hueso. Debido a que el tiempo de implantación de la muestra N4 es dos veces mayor al de N3, la mayor fracción de volumen sólida de la primera puede ser también resultado de un mayor tiempo de implantación, durante el cual la tasa de deposición de tejido es mayor que la tasa de reabsorción^{174,177}. Los datos para los módulos elásticos fueron promediados y de aquí en adelante se utilizó un único valor para los análisis de homogenización numéricos de ambas muestras.

3.5 CONSTRUCCIÓN DE LOS MODELOS

Los modelos para los análisis de FFT fueron contruidos a partir de conjuntos de imágenes en dos dimensiones de las microestructuras. En el caso de las muestras naturales, las imágenes son obtenidas directamente por micro-TC, mientras que para las muestras artificiales son producidas a partir de la geometría de la celda (Sección 3.4.1). En ambos casos, las imágenes son redimensionadas usando promedio por regiones para crear un hexaedro de dimensiones $N_1 \times N_2 \times N_3$. Cada voxel es identificado como perteneciente a la fase solida o a la hueca. Se consideran dos estrategias para la especificación del umbral para la segmentación de las imágenes: *a) umbral fijo*: se elige igual al usado para la determinación de la fracción de volumen solida de la muestra (Sección 3.4.2); *b) umbral variable*: se ajusta individualmente para cada modelo tal que su fracción de volumen sea igual a la medida para la muestra¹⁷⁸. La Figura 3.4 muestra un modelo típico de una muestra natural.

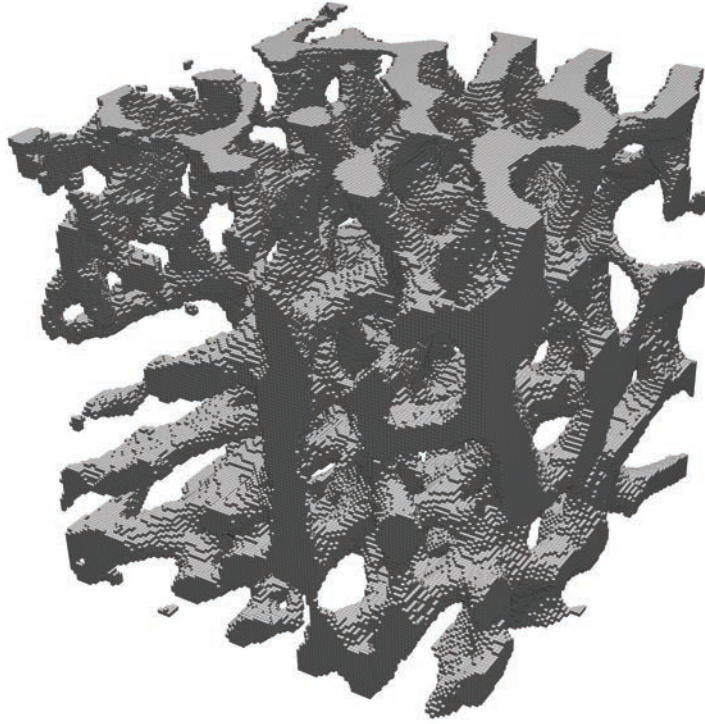


Figura 3.4. Modelo para el análisis de FFT de la muestra N3. La representación geométrica consta de $135 \times 135 \times 135$ voxels.

Los voxels dentro de la fase sólida tienen las propiedades mecánicas del tejido trabecular reportados en la Tabla 3.5. Como se mencionó anteriormente, la respuesta mecánica de la fase hueca es modelada empleando un material con una rigidez muy baja cuando se la compara a la fase sólida. Se realizaron ensayos preliminares para seleccionar la rigidez de la fase hueca que resulte en un balance razonable entre precisión y costo computacional. Con este objetivo, un modelo de una celda unitaria cúbica con un agujero cilíndrico pasante de radio $r/L = 0.47$ (fracción de volumen $BV/TV = 0.30$) fue resuelto para un amplio rango de contrastes entre el módulo de compresibilidad k de la fase sólida y el de la hueca,

$$\theta = \frac{k_{\text{hueco}}}{k_{\text{hueso}}}. \quad (3.51)$$

El modelo fue discretizado usando $N_1 = N_2 = N_3 = 51$ voxels. El módulo de compresibilidad para el material de referencia fue definido como $k^0 = (k_{\text{sólido}} + k_{\text{hueco}})/2$ y el módulo de corte como $\mu^0 = (\mu_{\text{sólido}} + \mu_{\text{hueco}})/2$. En la Figura 3.5 se presentan los resultados para la norma normalizada del tensor de rigidez homogenizado, $\|\mathbb{C}\|/\|\mathbb{C}_{\text{sólido}}\|$, y el número de iteraciones en función de θ . El valor de referencia $\|\mathbb{C}\|/\|\mathbb{C}_{\text{sólido}}\| = 0.50$ en la Figura 3.5a fue calculado utilizando el PREMATE¹⁷⁹ con un modelo de elementos finitos de alta resolución. Empleando un criterio ad-hoc de que $\|\mathbb{C}\|/\|\mathbb{C}_{\text{sólido}}\|$ cambia menos de 1% en el rango $10^{-4} \leq \theta \leq 10^{-8}$, el valor $\theta = 10^{-4}$ es seleccionado como un compromiso entre la precisión y el costo computacional. El resultado $\|\mathbb{C}\|/\|\mathbb{C}_{\text{sólido}}\| = 0.48$ para $\theta = 10^{-4}$ difiere menos de un 4% respecto a los resultados de PREMATE. No se intentó un refinamiento mayor del modelo. Los efectos del tamaño de voxel sobre los resultados del procedimiento de homogenización computacional serán discutidos en la Sección 3.6.

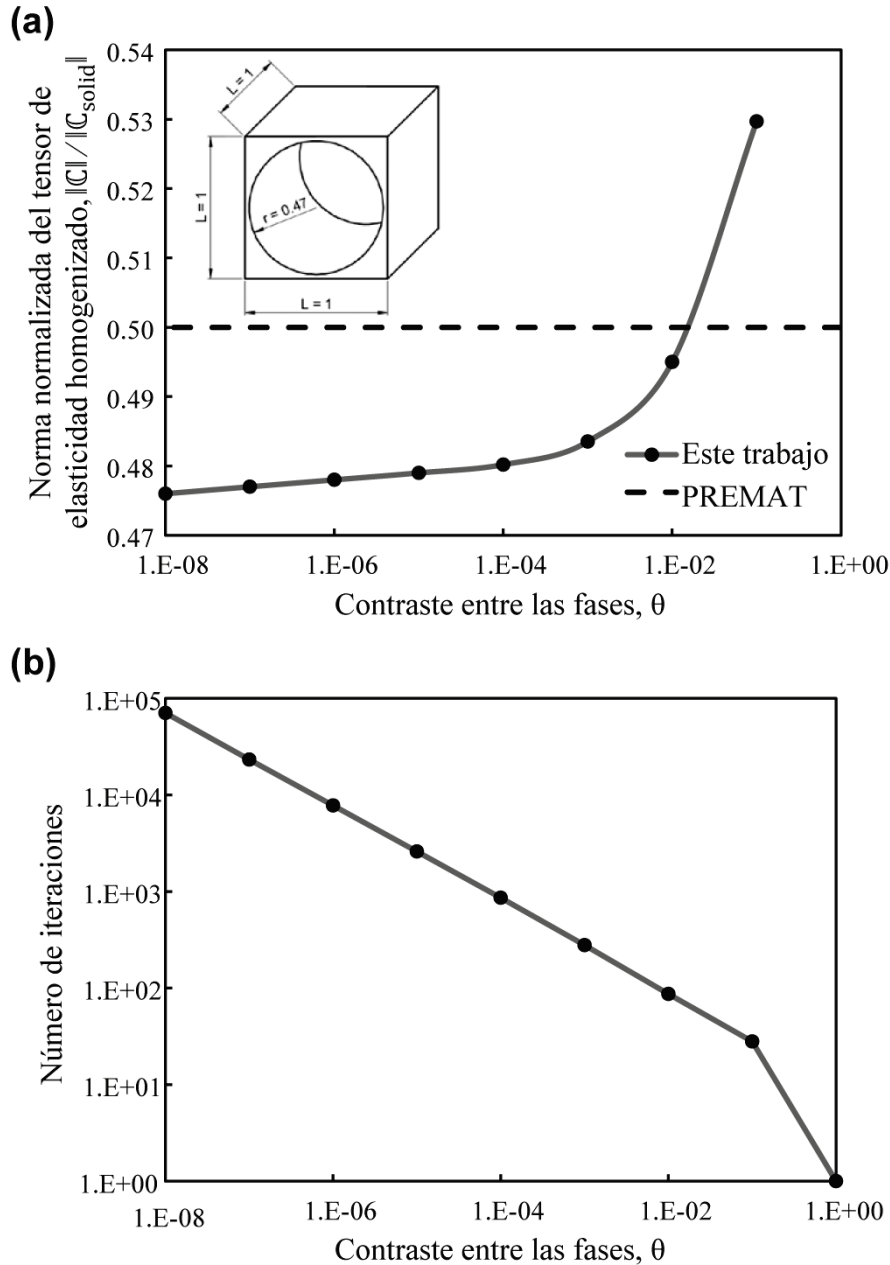


Figura 3.5. (a) Norma del tensor de elasticidad homogenizado y (b) número de iteraciones como función del contraste entre las fases.

3.6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.6.1 Muestras Artificiales

Los primeros análisis tienen como objetivo evaluar el efecto del tamaño de voxel d sobre la precisión del método de FFT. A fin de obtener conclusiones independientemente del error en la representación geométrica originado por la segmentación, los análisis son realizados sobre modelos contruidos usando imágenes con resoluciones suficientemente bajas como para producir geometrías que sean representadas de manera exacta con todos los tamaños de voxel. Cada una de las cinco muestras artificiales es resuelta usando siete tamaños de voxel d , normalizados con el espesor trabecular t , en

el rango $0.02 \lesssim d/t \lesssim 0.4$. Los modelos resultantes tienen entre 40×10^3 y 20×10^6 voxels. Los resultados de los análisis de convergencia sobre la norma de los tensores de elasticidad $\|\mathbb{C}\|/\|\mathbb{C}_{0.02}\|$ se muestran en la Figura 3.6. El factor de normalización $\|\mathbb{C}_{0.02}\|$ es la norma del tensor de elasticidad calculado con el tamaño de voxel más pequeño $d/t = 0.02$. Se puede observar en la Figura 3.6 que, en todos los casos, las normas de los tensores de elasticidad alcanzan valores independientes del tamaño de voxel. Los resultados para tamaños de voxel $d/t \lesssim 0.05$ tiene una desviación menor al 1% respecto a $\|\mathbb{C}_{0.02}\|$, mientras que para $d/t \lesssim 0.10$ las desviaciones son menores al 5%.

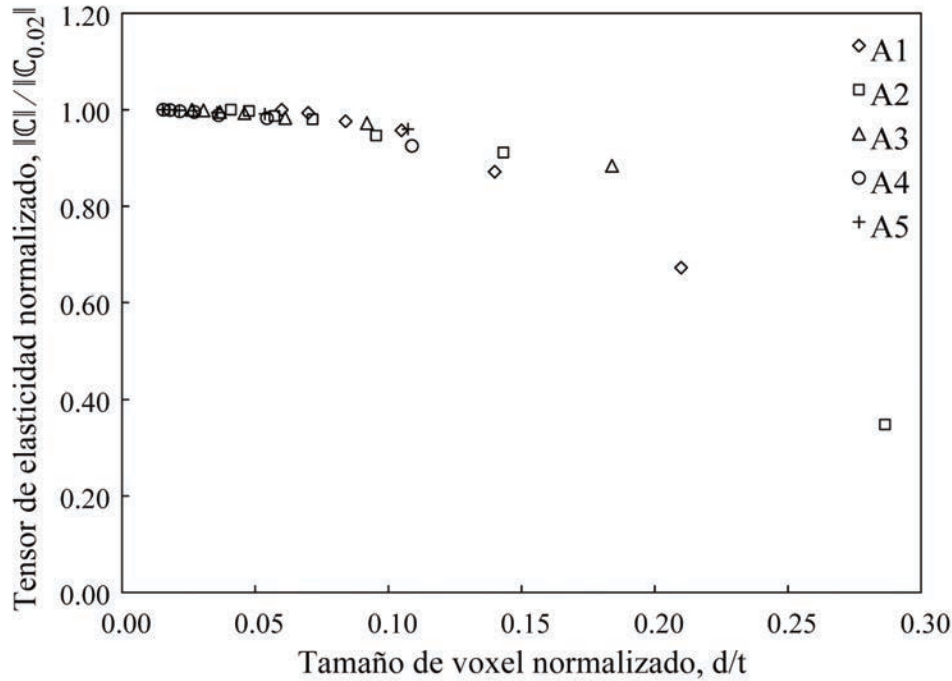


Figura 3.6. Muestras artificiales. Norma normalizada del tensor de elasticidad como función del tamaño de voxel normalizado. Resultados de los modelos sin error de representación geométrica.

Los efectos del error de representación geométrica son evaluados en la Figura 3.7. A fin de que la visualización sea clara, solo se presentan los resultados para las muestras A3 y A5. Las muestras que resultaron con las desviaciones más grandes de las fracciones de volumen sólidas de referencia cuando son segmentadas usando un valor umbral fijo (estrategia de segmentación (a) de la Sección 3.5). Como se puede observar en la Figura 3.7, las fracciones de volumen sólidas convergen linealmente a los valores de referencia ya sea por exceso (A3) o por defecto (A5). Por ejemplo, la fracción de volumen sólida de A5 tiene un déficit de aproximadamente 15% con respecto a la referencia cuando el tamaño de voxel es $d/t = 0.1$.

La Figura 3.8 muestra los resultados para los análisis de convergencia de los tensores de elasticidad normalizados $\|\mathbb{C}\|/\|\mathbb{C}_{FEM}\|$ para las dos estrategias de segmentación introducidas en la Sección 3.5. El factor de normalización $\|\mathbb{C}_{FEM}\|$ para cada muestra es la norma del respectivo tensor de elasticidad calculado por Kowalczyk⁴¹ usando FEA. Se puede observar que $\|\mathbb{C}\|$ converge linealmente con el tamaño de voxel para todos los casos. Las dos estrategias de segmentación presentan el mismo comportamiento, llevando a resultados prácticamente idénticos cuando son extrapolados a tamaño de voxel $d/t = 0$. Además, los resultados extrapolados están en excelente acuerdo con los valores de referencia de Kowalczyk⁴¹, con diferencias máximas de menos del 2% para la muestra

A2. Los resultados en la Figura 3.8 permiten concluir que, independientemente de la estrategia de segmentación, la extrapolación lineal de los valores calculados para los dos modelos con $d/t \lesssim 0.10$ puede ser usada para producir estimaciones precisas del tensor de elasticidad homogenizado.

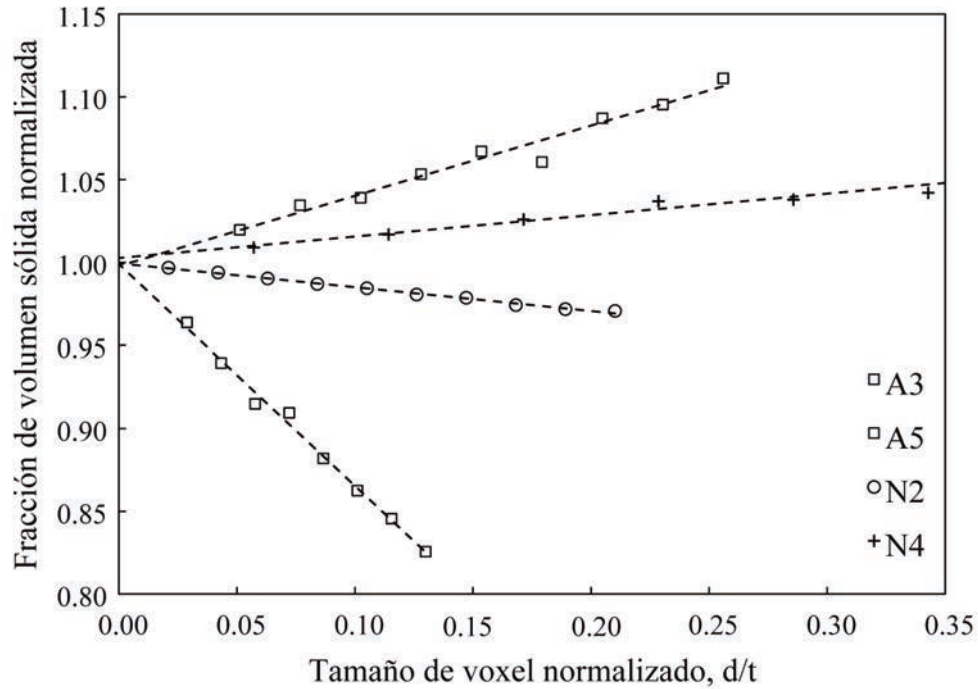


Figura 3.7. Fracción de volumen sólida como función del tamaño de voxel normalizado para las muestras naturales y artificiales.

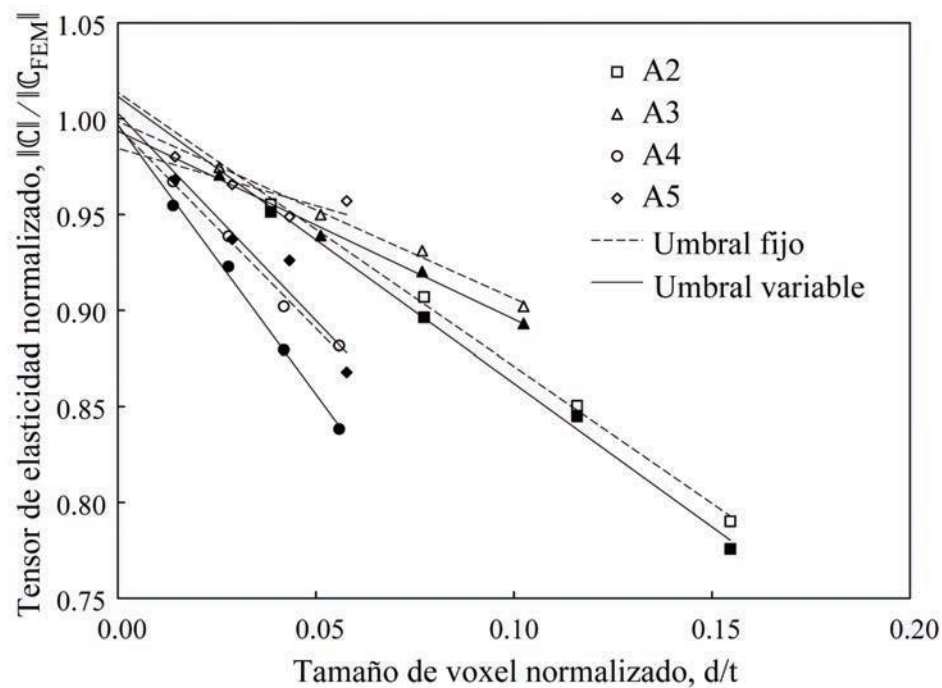


Figura 3.8. Muestras artificiales: norma normalizada del tensor de elasticidad como función del tamaño de voxel normalizado. No se obtuvieron resultados para A1 ya que no fue posible construir modelos con el tamaño de voxel normalizado necesario $d/t \leq 0.10$ con los recursos computacionales disponibles.

3.6.2 Muestras Naturales

El tamaño del RVE es un punto clave para el análisis de homogenización de las muestras naturales. Con el objetivo de estimar los tamaños de los modelos representativos se utiliza el modelo probabilístico unidimensional de la microestructura del tejido de Harrigan et al.¹⁸⁰. Al asumir que las tensiones y deformaciones macroscópicas son promedios volumétricos de las tensiones y las deformaciones dentro de la microestructura, ver Ecuación (3.1), Harrigan et al.¹⁸⁰ propusieron que las escalas de longitud de las tensiones y las deformaciones son similares a la de la fracción de volumen sólido.

La Figura 3.9 muestra los valores medios y las desviaciones estándar de la fracción lineal sólida como función de la longitud normalizada, $l/(t + s)$, para las muestras N2 (cabeza femoral bovina) y N4 (fémur de rata adulta). Cada punto en la Figura 3.9 es el resultado de 300 barridos lineales a lo largo de líneas orientadas en las direcciones ortogonales y_1 , y_2 y y_3 y con orígenes en localizaciones aleatorias. Estos análisis son hechos usando la máxima resolución de las imágenes de micro-TC reportadas en la Tabla 3.4. A modo de comparación, la Figura 3.9 también presenta las fracciones de volumen sólidas determinadas en la Sección 3.4.2. La Figura 3.9(a) muestra que, para la muestra N2, el valor medio de la fracción lineal sólida y su desviación estándar son independientes de la dirección. La fracción lineal sólida rápidamente converge hacia la fracción de volumen sólida. Las diferencias entre las fracciones de volumen lineal y el valor de referencia son menores al 6% para longitudes de barrido mayores que cinco espaciados intertrabeculares. La desviación estándar disminuye exponencialmente con la longitud escaneada, haciéndose constante para aproximadamente cuatro longitudes intertrabeculares. El valor máximo para la dispersión es de aproximadamente 20% del valor medio.

Los resultados para la fracción lineal sólida de la muestra N4 se muestran en la Figura 3.9(b). Las discrepancias entre la fracción lineal sólida y la fracción de volumen sólida de referencia son inferiores al 10% para longitudes escaneadas mayores que cuatro longitudes intertrabeculares. Por otro lado, la desviación estándar depende de la dirección de análisis. Las direcciones y_1 y y_3 se comportan de manera similar; ambas convergen hacia una desviación estándar de aproximadamente 60% del valor medio. La dirección y_2 converge a una desviación estándar de aproximadamente 26% del valor medio. Sobre la base de estos resultados, se concluye que longitudes escaneadas $l/(t + s) \geq 4$ permiten obtener valores independientes del tamaño de los valores medios y las desviaciones estándar de las fracciones de volumen sólidas. Las muestras N1 y N3 muestran comportamientos análogos a N2 y N4, respectivamente. Este resultado coincide con el reportado por Harrigan et al.¹⁸⁰.

El tipo de hueso y los tamaños relativos de las muestras afectan los resultados obtenidos en términos de la fracción lineal sólida para los dos conjuntos de muestras. Las muestras N1 y N2 son relativamente pequeñas cuando se las compara a la diáfisis del fémur del cual fueron obtenidas, por lo que pueden ser consideradas como RVEs. Por otro lado, las muestras N3 y N4 se extienden sobre una gran porción de la sección distal total de los fémures de rata, y en consecuencia no satisfacen la hipótesis de separación de escalas. La anisotropía y la mayor dispersión de los resultados para las muestras N3 y N4 pueden ser explicadas por la presencia de las placas de crecimiento observadas en la Figura 3.3. Por lo tanto, las muestras N3 y N4 no pueden ser consideradas RVEs, pero son adecuadas para el cálculo de propiedades elásticas aparentes.

Se evaluó el efecto del tamaño de voxel sobre la precisión del método de homogenización para las muestras naturales. Con este objetivo se realizaron tres análisis en los que se

exploró: la convergencia del método de FFT cuando los modelos no presentan errores de representación geométrica, el error del procedimiento de segmentación, y la tasa de convergencia del procedimiento de homogenización completo.

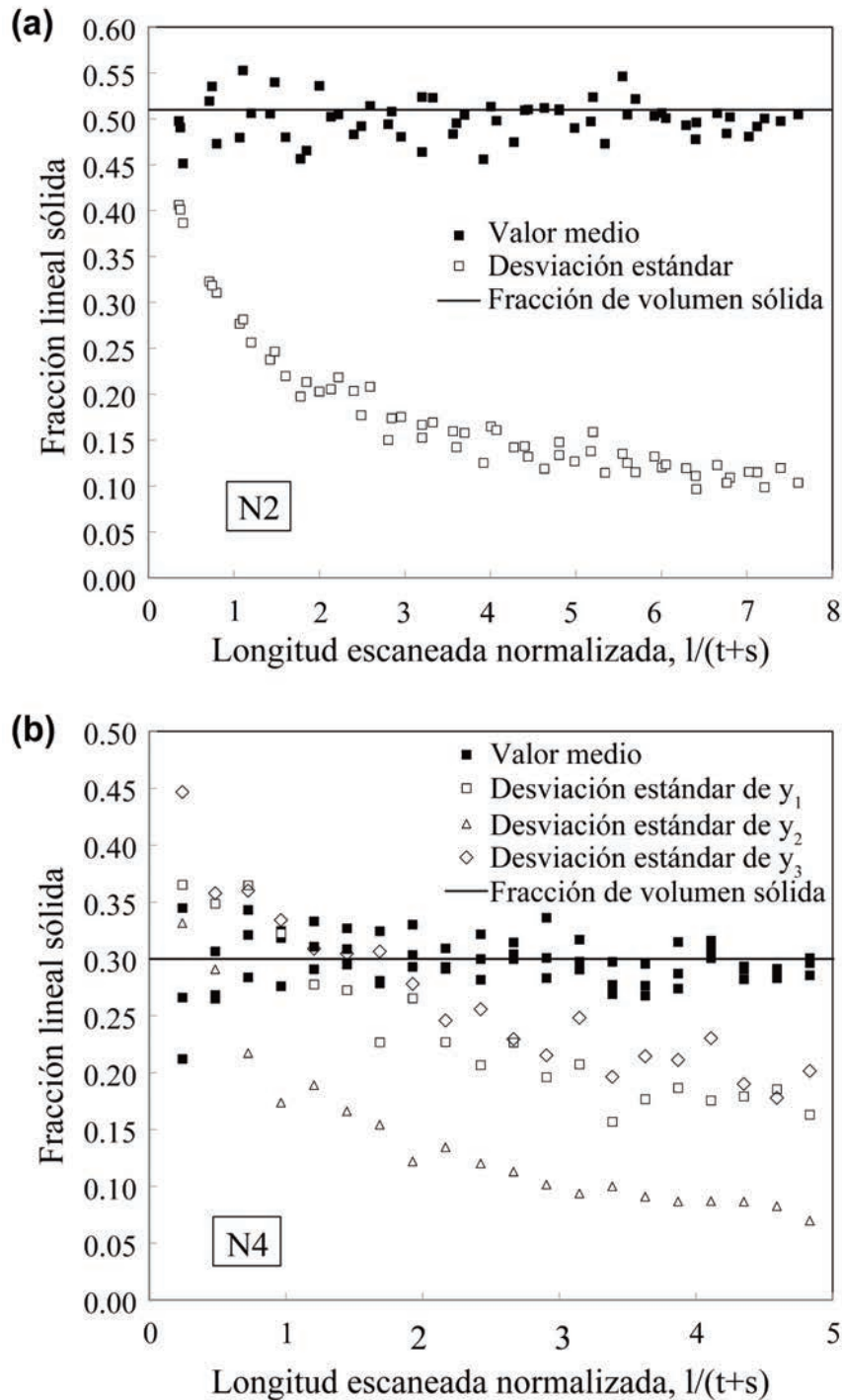


Figura 3.9. Media y desviación estándar de la fracción lineal sólida como funciones de las longitudes lineales normalizadas para las muestras artificiales (a) N2 y (b) N4.

La convergencia del método de FFT cuando no hay errores de representación geométrica fue evaluada usando series de modelos con tamaños de voxel $0.03 \leq d/t \leq 0.3$. Los resultados para la norma de los tensores de elasticidad, $\|\mathbb{C}\|$, fueron comparados con la solución calculada para los tamaños de voxel más pequeños, $\|\mathbb{C}_{0.03}\|$. Los cocientes

$\|C\|/\|C_{0.03}\|$ como función de los tamaños de voxel para las diferentes muestras se comportan de manera similar a aquellos de las muestras artificiales de la Figura 3.6; $\|C\|/\|C_{0.03}\| \leq 0.98$ para $d/t \lesssim 0.05$ y $\|C\|/\|C_{0.03}\| \leq 0.90$ para $d/t \lesssim 0.10$.

Los resultados para el error de representación geométrica para el procedimiento de segmentación mediante umbral fijo son mostrados en la Figura 3.7 para las muestras N2 y N4. La comparación con las muestras artificiales exhibe que las muestras naturales son menos sensibles al tamaño de voxel que las muestras artificiales. Se puede ver, por ejemplo, que para un tamaño de voxel $d/t = 0.1$ los errores en las fracciones de volumen sólidas de las muestras naturales son de alrededor del 2%, mientras que para las muestras artificiales pueden alcanzar el 15%. Estos resultados son atribuidos a las diferencias en la periodicidad geométrica y la uniformidad entre los dos conjuntos de muestras. Cuando son discretizadas con arreglos de voxels regulares, las geometrías periódicas y uniformes de las muestras artificiales resultan en diferencias consistentes (ya sea en exceso o en defecto) de la fracción de volumen sólida entre las geometrías de la muestra y sus representaciones por medio de voxels. Por otro lado, las geometrías irregulares de las muestras naturales resultan en una combinación de excesos y defectos locales que se compensan sobre el dominio completo del modelo.

El análisis de convergencia para el procedimiento de homogenización completo se realizó siguiendo una estrategia similar a la utilizada para las muestras artificiales. Debido a que no se tienen soluciones de referencia, $\|C\|$ fueron calculados para las muestras naturales N1 y N2 usando tamaños de voxel progresivamente más pequeños y los resultados fueron comparados con los obtenidos para el menor tamaño de voxel, $d/t = 0.06$, en términos del cociente $\|C\|/\|C_{0.06}\|$. Cuando se grafican como función de d/t , $\|C\|/\|C_{0.06}\|$ exhiben comportamientos lineales como los mostrados para las muestras artificiales en la Figura 3.8. Los resultados para los modelos con tamaños de voxel $d/t < 0.10$ permiten extrapolaciones lineales precisas de las componentes del tensor de rigidez. De hecho, bajo estas condiciones, los ajustes lineales tienen coeficientes de determinación mayores a 0.99.

Sobre la base de los resultados previos, las matrices de elasticidad para N1 y N2 son calculadas mediante la extrapolación a tamaño de elemento cero de los dos conjuntos de resultados obtenidos para los modelos con $d/t < 0.10$. Las matrices de elasticidad expresadas en el sistema coordenado cartesiano de simetría (Sección 3.2.2.2) son

$$C_{N1} = \begin{bmatrix} 0.9924 & 0.4030 & 0.4398 & 0.0378 & 0.0134 & 0.0063 \\ 0.4030 & 1.4566 & 0.4773 & -0.0041 & -0.0020 & 0.0171 \\ 0.4398 & 0.4773 & 1.8418 & -0.0139 & -0.0092 & 0.0005 \\ 0.0378 & -0.0041 & -0.0139 & 0.4657 & -0.0417 & -0.0042 \\ 0.0134 & -0.0020 & -0.0092 & -0.0417 & 0.5450 & -0.0093 \\ 0.0063 & 0.0171 & 0.0005 & -0.0042 & -0.0093 & 0.3493 \end{bmatrix} [GPa] \quad (3.52)$$

y

$$C_{N2} = \begin{bmatrix} 1.8765 & 0.5059 & 0.7400 & 0.0283 & -0.0906 & 0.0484 \\ 0.5059 & 2.2795 & 1.0195 & 0.0817 & 0.0554 & -0.0410 \\ 0.7400 & 1.0195 & 2.6216 & -0.0747 & 0.0624 & -0.0178 \\ 0.0283 & 0.0817 & -0.0747 & 0.8846 & 0.0010 & 0.0065 \\ -0.0906 & 0.0554 & 0.0624 & 0.0010 & 0.8174 & -0.0363 \\ 0.0484 & -0.0410 & -0.0178 & 0.0065 & -0.0363 & 0.6703 \end{bmatrix} [GPa]. \quad (3.53)$$

La Figura 3.10 muestra la descomposición en clases de simetría de las matrices de elasticidad (3.52) y (3.53) de acuerdo al procedimiento de la Sección 3.2. Se observa que la clase isotrópica representa las fracciones más significativas (78% y 83% para N1 y N2, respectivamente) de las matrices de elasticidad. También son relevantes las contribuciones de las clases hexagonal (9% y 6%), ortorrómbica (7% y 4%) y triclinica (3% y 7%). Por otro lado, las clases tetragonal y monoclinica tienen contribuciones menores, inferiores al 2%. Es interesante notar que la simetría ortotrópica, dada por la suma de las clases isotrópica, hexagonal, tetragonal y ortorrómbica, es del 95% para N1 y del 93% para N2. Estos resultados están en excelente concordancia con el 95% de simetría elástica ortotrópica del hueso trabecular humano reportado por van Rietbergen y Huiskes¹⁷¹.

Las matrices de elasticidad para N3 y N4, también expresadas en sus sistemas coordenados cartesianos de simetría, son

$$\mathbf{C}_{N3} = \begin{bmatrix} 0.4924 & 0.1716 & 0.3116 & -0.0411 & -0.0600 & 0.0400 \\ 0.1716 & 1.2586 & 0.4481 & 0.0015 & 0.0037 & 0.0358 \\ 0.3116 & 0.4481 & 1.8429 & -0.0096 & 0.0654 & -0.0902 \\ -0.0411 & 0.0015 & -0.0096 & 0.6102 & -0.0581 & -0.0130 \\ -0.0600 & 0.0037 & 0.0654 & -0.0581 & 0.2365 & 0.0386 \\ 0.0400 & 0.0358 & -0.0902 & -0.0130 & 0.0386 & 0.3771 \end{bmatrix} [GPa] \quad (3.54)$$

y

$$\mathbf{C}_{N4} = \begin{bmatrix} 0.4028 & 0.2245 & 0.2498 & 0.0035 & -0.0278 & 0.0551 \\ 0.2245 & 1.8178 & 0.6833 & 0.0565 & -0.0280 & 0.0164 \\ 0.2498 & 0.6833 & 3.0901 & -0.0661 & 0.0303 & -0.0216 \\ 0.0035 & 0.0565 & -0.0661 & 0.9328 & -0.1265 & 0.0246 \\ -0.0278 & -0.0280 & 0.0303 & -0.1265 & 0.3018 & 0.0172 \\ 0.0551 & 0.0164 & -0.0216 & 0.0246 & 0.0172 & 0.2356 \end{bmatrix} [GPa]. \quad (3.55)$$

Los resultados de las descomposiciones en sus clases de simetría son mostrados en la Figura 3.10. Las simetrías ortotrópicas totales para N3 y N4 son 88% y 90% ,

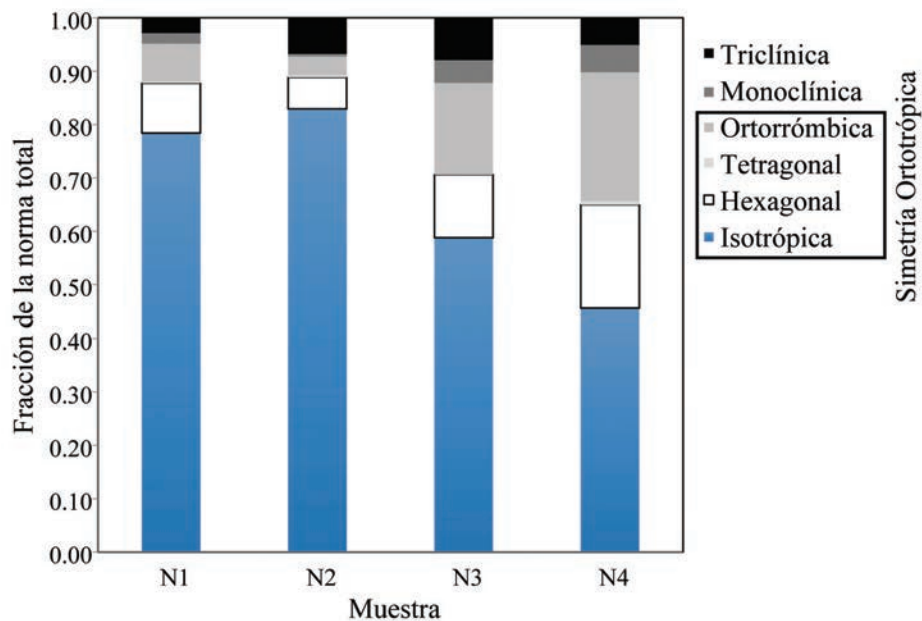


Figura 3.10. Descomposición de los tensores de elasticidad de las muestras naturales en sus clases de simetría.

respectivamente. Estos valores son levemente inferiores a aquellos encontrados para N1 y N2. También se aprecian diferencias entre las fracciones relativas de las clases de simetría. A pesar de que la clase isotrópica representa la mayor parte de las matrices de elasticidad de las muestras N3 y N4, sus porcentajes, 59% y 46%, son menores que para las muestras N1 y N2. Los incrementos en la simetría hexagonal, los cuales se elevan a 15% para N3 y a 26% para N4, compensan la reducción en la isotropía. La mayor anisotropía elástica de N3 y N4 con respecto a N1 y N2 es consistente con la anisotropía de la fracción lineal sólida observada anteriormente para N4.

3.7 CONCLUSIONES

El método de FFT basado en el campo de polarización de Monchiet y Bonnet¹⁶² y la homogenización asintótica fueron usados en combinación con imágenes de micro-TC y ensayos de nanoindentación para calcular las propiedades elásticas efectivas del hueso trabecular. El desempeño del método fue investigado para microestructuras óseas naturales y artificiales.

Las geometrías de los modelos fueron construidas directamente de imágenes de micro-TC. Se encontró que el error de representación geométrica, medido como la discrepancia entre la fracción de volumen sólida del modelo y de la muestra, es más pequeño para las microestructuras naturales que para las artificiales. Tamaños de voxel iguales a un décimo del espesor trabecular, $d/t \lesssim 0.1$, resultaron en errores menores al 2% para las muestras naturales. Las muestras artificiales requirieron de tamaños de voxel aproximadamente cinco veces menores para alcanzar el mismo nivel de precisión. Estos resultados son atribuidos a las diferencias en periodicidad y uniformidad entre las microestructuras óseas naturales y artificiales. Debido al arreglo regular de voxels, las microestructuras periódicas y uniformes artificiales resultan en diferencias consistentes (ya sea en exceso o en defecto) entre la muestra y sus representaciones empleando voxels. Por otro lado, la geometría irregular del hueso natural resulta en una combinación de excesos y defectos locales que se compensan sobre el dominio completo. En cada caso, los errores en la representación geométrica convergen linealmente a cero cuando el tamaño de voxel tiende a cero.

La respuesta elástica de la fase hueca fue modelada usando un material con rigidez muy baja cuando se la compara con aquella de la fase sólida. En base a los resultados para un problema de evaluación, se concluyó que la compliancia para la fase hueca debe ser ajustada como, al menos, 10^4 veces la del tejido óseo para alcanzar un tensor de elasticidad homogenizado con errores menores al 1%. Este ajuste resulta en un compromiso razonable entre la precisión y el costo computacional (número de iteraciones) para el método de FFT.

Se encontró que, en ausencia de errores de representación geométricos, los resultados para el tensor de elasticidad homogenizado efectivo son independientes del tamaño de voxel para modelos con $d/t \lesssim 0.05$. Además, cuando el error de representación geométrico es considerado, las propiedades elásticas efectivas pueden ser estimadas mediante la extrapolación lineal de los resultados calculados usando dos modelos con tamaño de voxel $d/t \lesssim 0.10$.

Las pautas anteriores probaron ser efectivas para evaluar tanto microestructuras artificiales como naturales. Los resultados para los tensores de elasticidad homogenizados de las microestructuras artificiales mostraron discrepancias menores al 2% con respecto a los cálculos de elementos finitos realizados por Kowalczyk⁴¹. Por su

parte, las clases de simetría de los tensores elásticos calculados para las muestras de cabezas femorales bovinas mostraron una excelente concordancia con lo reportado por van Rietbergen y Huiskes¹⁷¹. Para los fémures de ratas Hokkaido, los tamaños de las muestras solo permitieron determinar propiedades elásticas aparentes. De todas formas, los resultados fueron consistentes con las mediciones de la anisotropía en la fracción lineal sólida.

4

MICROESTRUCTURAS TRABECULARES ARTIFICIALES

En el Capítulo 2 se presentaron diferentes métodos para realizar la caracterización mecánica del hueso trabecular, entre los cuales están los ensayos de tracción y flexión, las técnicas de ultrasonido y el FEA a gran escala de modelos microestructurales contruidos a partir de micro-TC de muestras óseas reales. Otra estrategia para caracterizar el hueso trabecular consiste en utilizar modelos paramétricos del hueso trabecular compuestos por microestructuras artificiales equivalentes formadas por placas y barras. A pesar de que estas microestructuras pueden ser criticadas por no ser totalmente realistas, su principal ventaja es que las propiedades mesoscópicas que las caracterizan pueden ser expresadas como funciones continuas explícitas de unos pocos parámetros geométricos bien definidos. Además, los modelos basados en morfometría local, compuestos de placas y barras individuales, pueden ser utilizados para entender como los cambios estructurales locales influyen en la resistencia del hueso^{39,40}. Es crucial para el modelado de la evolución de la microestructura a gran escala contar con relaciones explícitas entre los parámetros geométricos y las propiedades mesoscópicas. Estas relaciones permiten formular el problema como la evolución de un conjunto de variables escalares, lo que es mucho más eficiente en términos de costo computacional que el análisis de la evolución geométrica de ciertas componentes de las microestructuras óseas reales. Ejemplos de trabéculas artificiales son las desarrolladas por Kowalczyk⁴¹ y Dagan et al.⁴², que han sido exitosamente empleadas en el modelado de cambios a largo plazo

en las propiedades morfológicas y mecánicas del hueso trabecular en el fémur proximal, ver Kowalczyk⁴⁴ y Be'ery-Lipperman y Gafen⁴³, respectivamente. Las microestructuras trabeculares artificiales han sido también usadas para el desarrollo de modelos continuos para describir la respuesta tensión-deformación del hueso trabecular^{45,46} y el colapso plástico multiaxial y el criterio de falla⁴⁷ por medio de análisis de homogenización. De hecho, las propiedades homogenizadas de los modelos paramétricos del hueso trabecular pueden ser integradas en métodos de optimización multiescala para el diseño de substitutos óseos y andamios naturales⁷ para ingeniería de tejidos. Tales estructuras jerárquicas pueden ser fabricadas por medio de tecnologías de impresión 3D^{51,52}.

En este capítulo las microestructuras trabeculares parametrizadas introducidas por Kowalczyk⁴¹ son analizadas por su habilidad para reproducir la respuesta elástica del hueso trabecular natural. Las microestructuras artificiales son comparadas con muestras de hueso real en términos de sus clases de simetría y sus matrices de elasticidad son representadas en función de los parámetros geométricos. Se proponen dos estrategias de optimización para encontrar la microestructura parametrizada que mejor reproduce la respuesta elástica de una muestra de hueso natural objetivo: un algoritmo de Programación Cuadrática Secuencial que minimiza la norma de la diferencia entre las matrices elásticas, y un algoritmo de Búsqueda de Patrones que minimiza la diferencia entre las simetrías de sus tensores elásticos. Ambas estrategias usan los micro parámetros que determinan la geometría de la trabécula artificial como variables de diseño.

4.1 PROPIEDADES ELÁSTICAS DEL HUESO TRABECULAR

4.1.1 Datos experimentales

Se utilizan dos fuentes de datos experimentales: la base de datos de muestras de hueso trabecular humanas de Kabel et al.^{108,109}, y cinco muestras de hueso femoral bovino que son caracterizadas como parte de este trabajo.

La base de datos de Kabel et al.^{108,109} provee el conjunto completo de las constantes elásticas anisotrópicas de las 141 muestras de hueso trabecular humano tomadas de las vértebras, el calcáneo, la tibia proximal y el fémur distal. Las relaciones de volumen de hueso sobre volumen total de las muestras cubren el rango $0.05 \leq BV/TV \leq 0.35$. Las constantes elásticas son los resultados de análisis de homogenización de FE realizados sobre reconstrucciones computacionales de las microarquitecturas de las muestras. Se especificó el tejido trabecular como lineal elástico e isotrópico, con un módulo de elasticidad $E = 1 \text{ GPa}$ y un coeficiente de Poisson $\nu = 0.3$, tal que los resultados homogenizados puedan ser escalados para cualquier valor de módulo elástico. Los procedimientos de digitalización y homogenización de las muestras se describen en Kabel et al.¹⁰⁸.

Las cinco muestras bovinas fueron obtenidas de huesos femorales. Las mismas fueron escaneadas usando micro-TC con una resolución de $17.7 \mu\text{m}$. Las imágenes de TC fueron procesadas con BoneJ⁷⁰ para obtener datos geométricos sobre las ROI. Los resultados para las fracciones de volumen, los espesores trabeculares y los espaciados trabeculares se muestran en la Tabla 4.1. Las propiedades elásticas del tejido trabecular fueron especificadas de la misma forma que en la base de datos de Kabel et al.^{108,109}. Los análisis de homogenización computacional fueron realizados usando el método de FFT descrito en el capítulo anterior.

Muestra	Dimensiones de la ROI [mm]	Tamaño de pixel [μm]	BV/TV	Espesor trabecular, t [μm]	Espaciado trabecular, s [μm]	Espesor trabecular normalizado, $t/(t + s)$
1	8.7 x 9.6 x 9.5	17.7	0.25	157	491	0.24
2	9.9 x 10.3 x 9.8	17.7	0.38	241	471	0.34
3	9.8 x 10.1 x 7.7	17.7	0.30	180	621	0.22
4	9.6 x 9.2 x 8.9	17.7	0.20	180	757	0.19
5	9.7 x 9.5 x 7.6	17.7	0.21	145	573	0.20

Tabla 4.1. Datos geométricos de las muestras bovinas.

4.1.2 Análisis de simetría

Las clases de simetría de las muestras fueron determinadas siguiendo el procedimiento mostrado en la Sección 3.2 del capítulo anterior. La Figura 4.1 presenta los resultados para las descomposiciones en las clases de simetría de las 141 muestras de hueso humanas de Kabel et al.^{108,109}. Las descomposiciones acumulativas son presentadas como función de la BV/TV de la muestra. La Tabla 4.2 muestra los valores extremos para las clases de simetría. Se observa en la Figura 4.1 que la clase isotrópica representa la fracción más significativa de las matrices elásticas sobre todo el rango de BV/TV. A pesar de su amplia dispersión, el valor medio de la fracción isotrópica se incrementa linealmente con BV/TV, desde $\bar{c}_{iso} = 0.49$ para BV/TV = 0.05 hasta $\bar{c}_{iso} = 0.69$ para BV/TV = 0.35. Su desviación estándar es $SD_{iso} = 0.12$. La segunda fracción más relevante es la de la clase hexagonal. Al contrario de la clase isotrópica, el valor medio de la clase hexagonal disminuye linealmente con BV/TV. Las clases isotrópica y hexagonal se comportan de tal

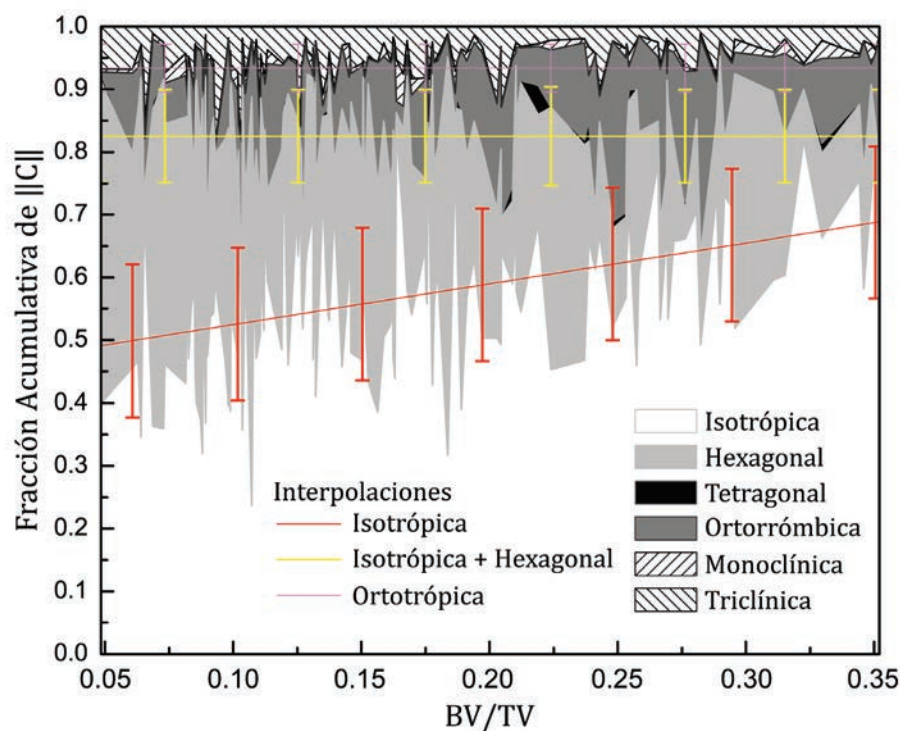


Figura 4.1. Descomposición en clases de simetría de las matrices de elasticidad de las 141 muestras óseas humanas reportadas por Kabel et al.^{108,109}. Las barras de error indican las desviaciones estándar de los valores medios interpolados.

manera que su suma es constante, $\overline{c_{iso}} + \overline{c_{hex}} \cong 0.83$, con una desviación estándar $SD_{iso+hex} = 0.07$. La fracción de la clase tetragonal es marginal; alrededor del 1% para cerca del 98% de las muestras. La clase ortorrómbica presenta una dispersión amplia, pero su valor medio es prácticamente constante $\overline{c_{ort}} \cong 0.10$. La simetría ortotrópica,

$$c_{ortho} = c_{ort} + c_{tet} + c_{hex} + c_{iso}, \quad (4.1)$$

presenta un valor promedio constante $\overline{c_{ortho}} \cong 0.93$ con $SD_{ortho} = 0.04$. Este último resultado es consistente con la observación de Yang et al.⁹⁵, quienes encontraron que las matrices \mathbb{C} del hueso trabecular presentan simetría ortotrópica con un nivel de confianza del 95%.

Clase de simetría	Muestras humanas de Kabel et al (1999)		Muestras bovinas (este trabajo)		Parametrizadas Kowalczyk (2006)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
c_{iso}	0.24	0.84	0.50	0.79	0.36	1.00
c_{hex}	0.02	0.65	0.04	0.20	0.00	0.49
$c_{iso} + c_{hex}$	0.56	0.95	0.66	0.89	0.46	1.00
c_{tet}	0.00	0.05	0.00	0.01	0.00	0.15
c_{ort}	0.00	0.33	0.02	0.13	0.00	0.50
c_{ortho}	0.81	0.99	0.79	0.91	1.00	1.00
c_{mon}	0.00	0.08	0.00	0.04	-	-
c_{tri}	0.01	0.19	0.08	0.19	-	-

Tabla 4.2. Valores extremos de las clases de simetría de las microestructuras trabeculares naturales y parametrizadas.

Los resultados para las descomposiciones en clases de simetría de las muestras bovinas se muestran en la Figura 4.2. Los máximos y mínimos para las clases de simetría se pueden ver en la Tabla 4.2. Se observa que a pesar de que los valores extremos de las clases de simetría bovinas están dentro de los rangos correspondientes de la base de datos de huesos humanos, la suma de las clases isotrópica y hexagonal es $0.66 \leq c_{hex} + c_{iso} \leq 0.89$, dando su límite inferior fuera de la desviación estándar de los datos humanos. Un comportamiento similar se observa para la simetría ortotrópica de las muestras bovinas, $0.79 \leq c_{ortho} \leq 0.91$.

4.2 SELECCIÓN DE LA MICROESTRUCTURA BIOMIMÉTICA

En esta sección se describe el proceso para la selección y evaluación de una microestructura ósea trabecular mimética. En primer lugar se calcula la elasticidad y la BV/TV de la microarquitectura celular parametrizada introducida por Kowalczyk⁴¹ y se analiza su capacidad de reproducir el comportamiento del hueso trabecular a través de la comparación y correlación de estos datos con los de muestras naturales. Luego, la elasticidad y la BV/TV son interpoladas como funciones de los micro parámetros geométricos. Estas interpolaciones son fundamentales para la implementación de los algoritmos de optimización empleados en la Sección 4.3. Finalmente, se verifica la consistencia de las interpolaciones polinómicas.

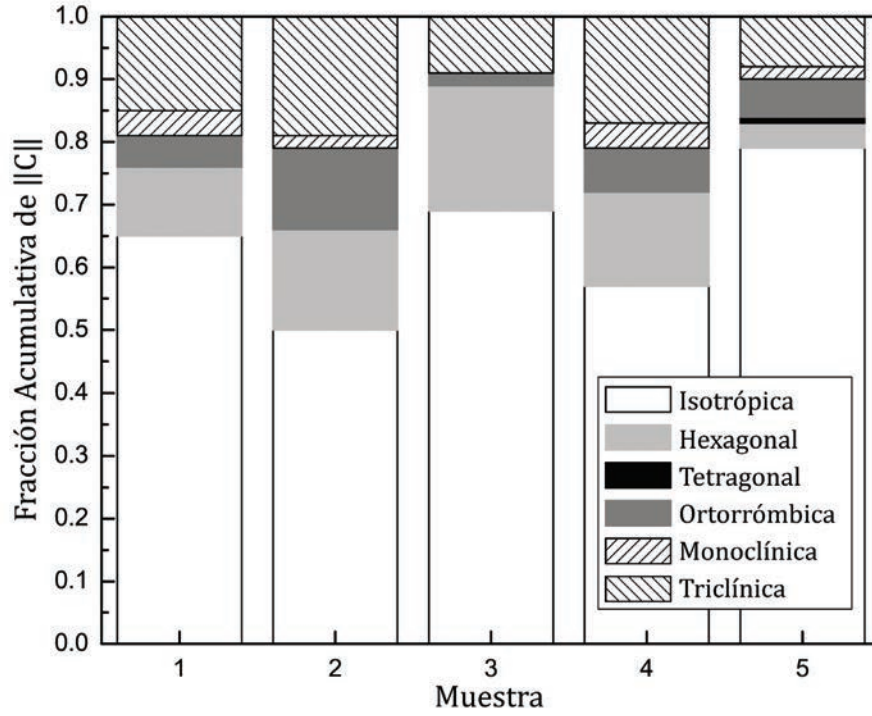


Figura 4.2. Descomposición en clases de simetría de las matrices de elasticidad de las muestras bovinas.

4.2.1 La microestructura celular parametrizada

La microarquitectura celular parametrizada introducida por Kowalczyk⁴¹ se muestra en la Figura 4.3. Esta consiste en una celda repetitiva inscrita en un dodecaedro, que puede ser dispuesta en filas y capas para llenar completamente el espacio tridimensional. La geometría de la celda es descrita por curvas de Bezier y las superficies correspondientes. Las transiciones superficiales entre celdas vecinas son uniformes. Las áreas sombreadas indican la superficie trabecular, mientras que las secciones rayadas indican los planos en los que la celda se une con sus vecinas.

La geometría repetitiva es descrita en función de cuatro micro parámetros geométricos: t_c , t_h y t_v , que definen las proporciones entre las placas trabeculares y los espesores para producir microestructuras transversalmente isótropas en el plano $x_1 - x_2$, y t_e , que la escala en la dirección x_1 para producir microestructuras completamente ortotrópicas. Los micro parámetros t_c , t_h y t_v son adimensionales y toman valores entre 0 y 1, que se corresponden con fracciones de las dimensiones de la celda. Con el objetivo de producir geometrías factibles, estos micro parámetros deben cumplir con las restricciones

$$\begin{aligned} t_h &\geq t_c, \\ t_v &\geq t_c. \end{aligned} \tag{4.2}$$

Los valores de los micro parámetros pueden ser ajustados para producir microestructuras con fracciones de volumen sólidas en el rango $0 < BV/TV < 1$.

4.2.2 Análisis de homogenización y comparación con muestras reales

Kowalczyk⁴¹ realizó la homogenización mediante elementos finitos de un amplio conjunto de microestructuras definidas por grupos (t_c, t_h, t_v, t_e) en los dominios $t_c \in (0,1)$, $t_h \in$

$[t_c, 1)$ y $t_v \in [t_c, 1)$ en incrementos de 0.05, $t_e \in [0.6, 1.4]$ en incrementos de 0.2, y propiedades elásticas $E = 1 \text{ GPa}$ y $\nu = 0.3$. A partir de esto, estudió en detalle la dependencia de las constantes elásticas efectivas resultantes con BV/TV , y tabuló funciones para las constantes elásticas en función de parámetros morfométricos: longitud de intercepción media (MIL), orientación volumétrica (VO) y distribución de longitud de estrella (SLD). Mediante la comparación de las constantes elásticas efectivas con las correspondientes de las muestras naturales dadas por Kabel et al.^{108,109}, Kowalczyk⁴¹ mostró que los rangos individuales de E_{ij} , G_{ij} y ν_{ij} de las microestructuras parametrizadas son siempre más amplios que aquellos de las muestras naturales para cada valor de BV/TV .

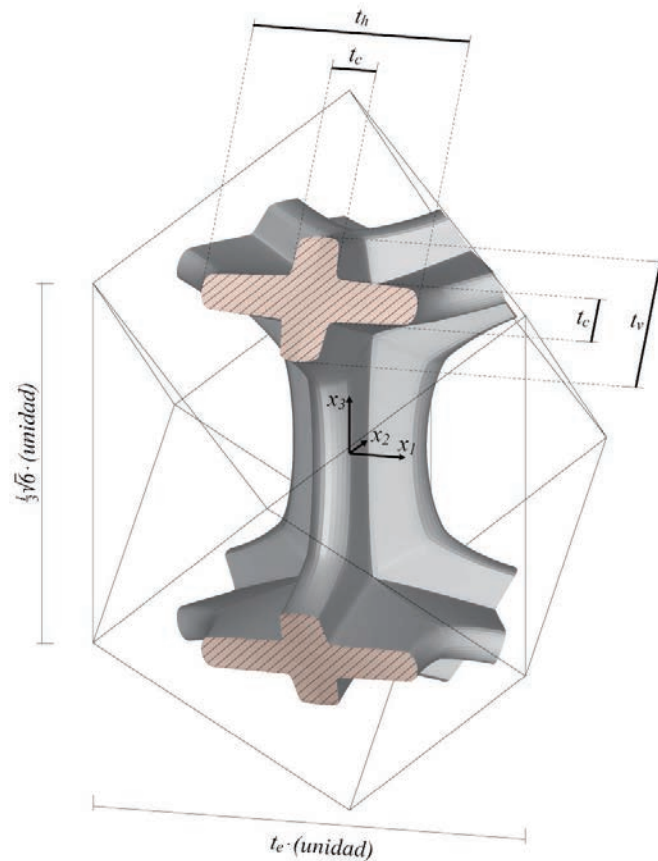


Figura 4.3. Geometría de la celda repetitiva.

En lo que sigue, el análisis previo es extendido para evaluar la capacidad de la microestructura parametrizada para reproducir las simetrías elásticas naturales. Con este objetivo, la base de datos de constantes elásticas para la microestructura parametrizada fue refinada de manera que los cuatro micro parámetros geométricos varíen en incrementos de 0.05. El procedimiento de homogenización mediante FE de Kowalczyk⁴¹ fue usado para el cálculo de las constantes elásticas efectivas. Las celdas que resultan para cada combinación de los micro parámetros geométricos fueron discretizadas con elementos hexaédricos lineales de 8 nodos y se especificaron condiciones de contorno que aseguren la compatibilidad de las deformaciones entre celdas vecinas. Los elementos de la matriz elástica fueron determinados con el procedimiento descrito en la Sección 3.1 del capítulo anterior. La construcción de la base datos consistió en 41990 análisis de homogenización que involucraron la solución de aproximadamente 250000 modelos de

elementos finitos. Estos modelos fueron realizados por el Prof. Kowalczyk en el Institute of Fundamental Technological Research de la Academia Polaca de Ciencias.

Las matrices de elasticidad de las microestructuras parametrizadas son descompuestas en sus clases de simetría usando el mismo procedimiento introducido anteriormente para las muestras naturales. Los valores extremos alcanzados por las clases de simetría son reportados en la Tabla 4.2. Se encontró que la microestructura parametrizada cubre los valores de las clases tetraédrica y ortorrómbica correspondientes a las muestras naturales. Por otro lado, no cubre los valores más bajos de la clase isotrópica, $0.24 \leq c_{iso} < 0.36$, ni los más altos de la clase hexagonal, $0.49 > c_{hex} \geq 0.65$, de las muestras naturales. Sin embargo, unas pocas muestras entran dentro de estos rangos: solo 5 muestras de la base de datos de Kabel et al.^{108,109} tienen $c_{iso} < 0.36$ y 2 muestras tienen $c_{hex} > 0.49$, es decir, menos del 5% de las 141 muestras en la base de datos. Las clases de simetría de las muestras bovinas entran siempre dentro de los límites de las microestructuras parametrizadas.

La capacidad de la microestructura parametrizada de reproducir el comportamiento elástico es analizada en mayor profundidad en función de BV/TV . La Figura 4.4 muestra las clases de simetría de las microestructuras parametrizadas para el rango de BV/TV de las muestras naturales, lo que corresponde a 17522 puntos de datos (para mayor claridad de la figura no se muestran todos los puntos). Los resultados son presentados para c_{iso} , $c_{iso} + c_{hex}$ y c_{ortho} en las subfiguras (a), (b) y (c), respectivamente. También se muestran en las figuras los datos de las muestras naturales: las áreas grises indican la desviación estándar de las muestras humanas (ver Figura 4.1), mientras que los marcadores (cuadrados blancos) son los valores de las muestras bovinas (ver Figura 4.1). La Figura

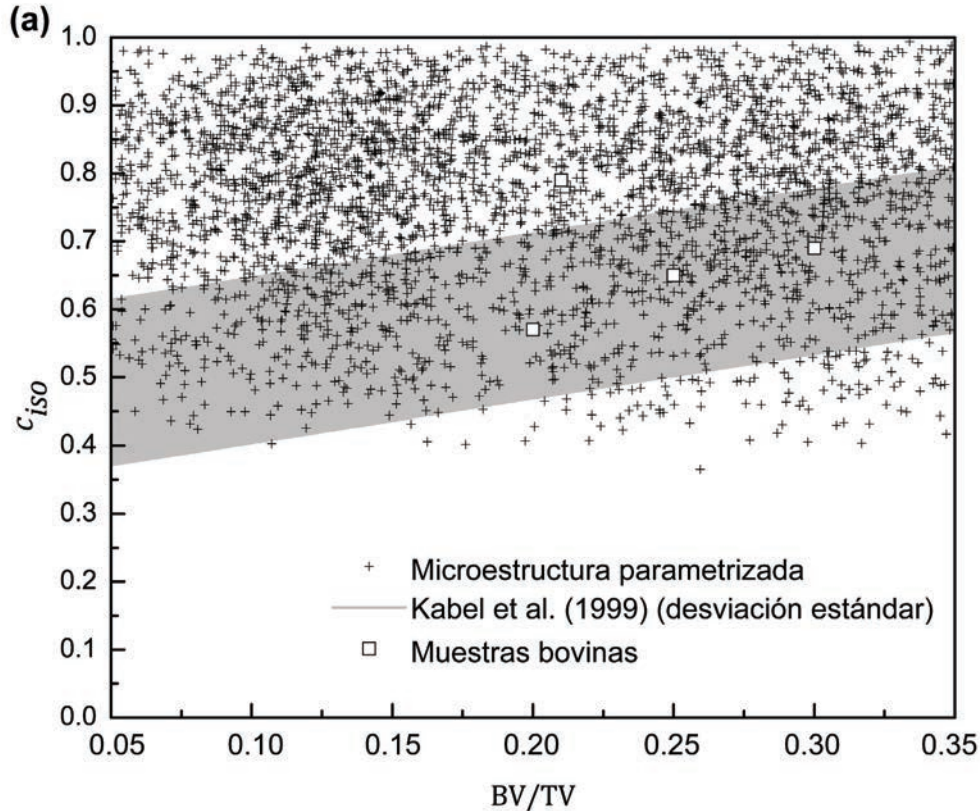


Figura 4.4. Comparación de las clases de simetría elásticas de las microestructuras trabeculares parametrizadas: **(a)** clases isotrópica, **(b)** clases isotrópica + hexagonal, **(c)** ortotropía.

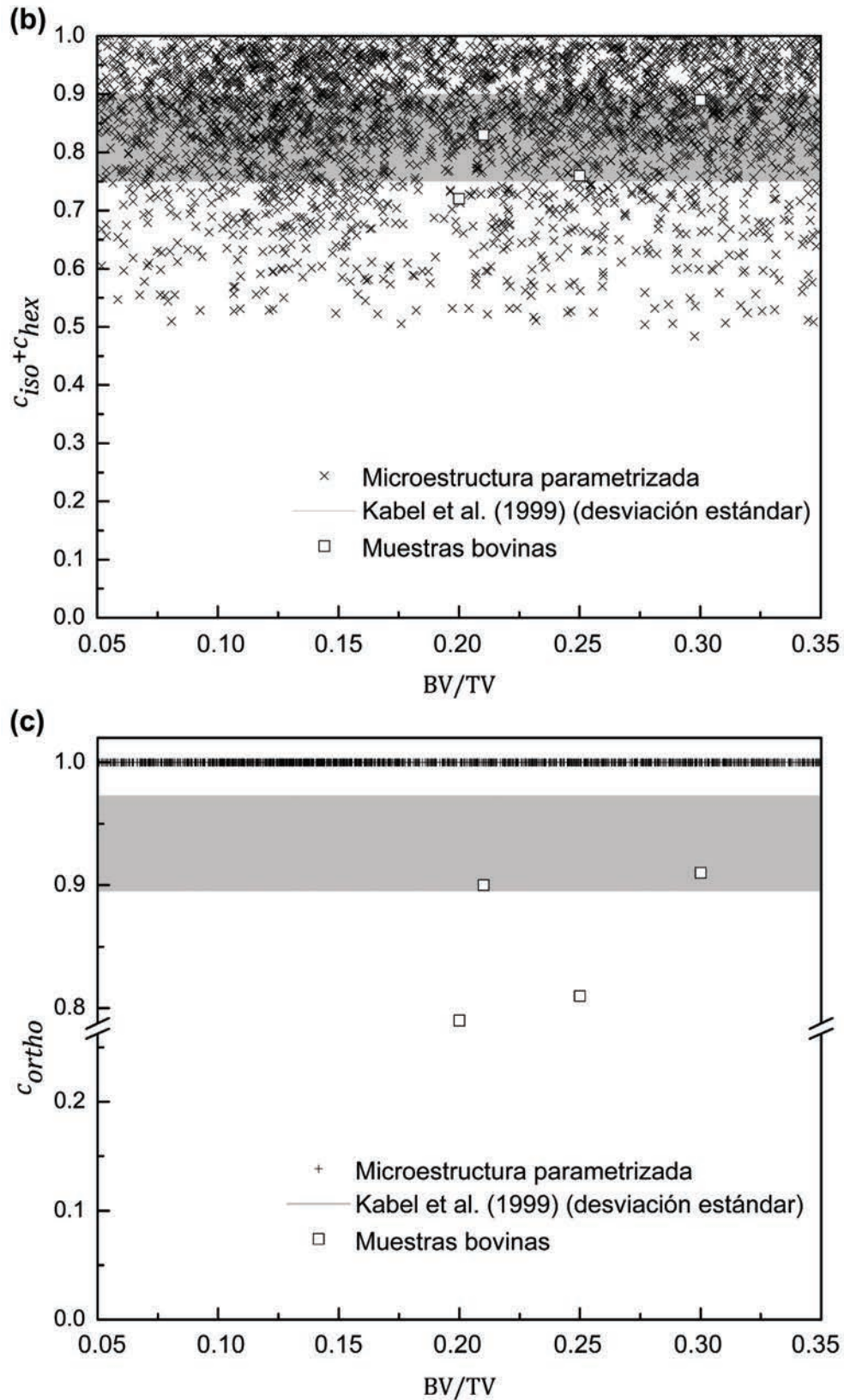


Figura 4.4 (continuación). Comparación de las clases de simetría elástica de las microestructuras trabeculares parametrizadas: (a) clases isotrópica, (b) clases isotrópica + hexagonal, (c) ortotropía.

4.4(a) muestra que la microestructura parametrizada es capaz de reproducir la clase isotrópica de las trabéculas naturales sobre todo el rango de BV/TV , con la excepción de

los valores más bajos, es decir, para $0.05 \lesssim BV/TV \lesssim 0.07$. En lo que respecta a $c_{iso} + c_{hex}$, la Figura 4.4(b) muestra que la microestructura parametrizada cubre completamente los datos de las muestras naturales (la zona gris es prácticamente cubierta por los símbolos). Finalmente, los resultados para la simetría ortotrópica en la Figura 4.4(c) muestran que, consistentemente con su definición geométrica, la microestructura parametrizada tiene $c_{ortho} = 1$ sobre todo el rango de BV/TV , lo que resulta en una sobreestimación consistente de la simetría ortotrópica por parte de la microestructura parametrizada. El valor medio y la desviación estándar de esta sobreestimación es 6.6 ± 3.8 . En relación a las muestras bovinas, la sobreestimación se encuentra en el rango de 9% a 19%.

4.2.3 Interpolación Polinómica

Los datos discretos de las constantes elásticas y las clases de simetría de las microestructuras parametrizadas se examinaron para investigar su relación con los micro parámetros geométricos.

Se observó que los coeficientes del tensor de elasticidad \mathbb{C} se comportan como funciones continuas y uniformes de t_c , t_h , t_v y t_e sobre todos sus rangos, y que, en general, C_{ij} aumenta con el incremento de los micro parámetros geométricos. A modo de ejemplo, la Figura 4.5 ilustra los comportamientos de C_{11} y C_{12} como función de t_c y t_v para $t_h = 0.6$ y $t_e = 1.2$.

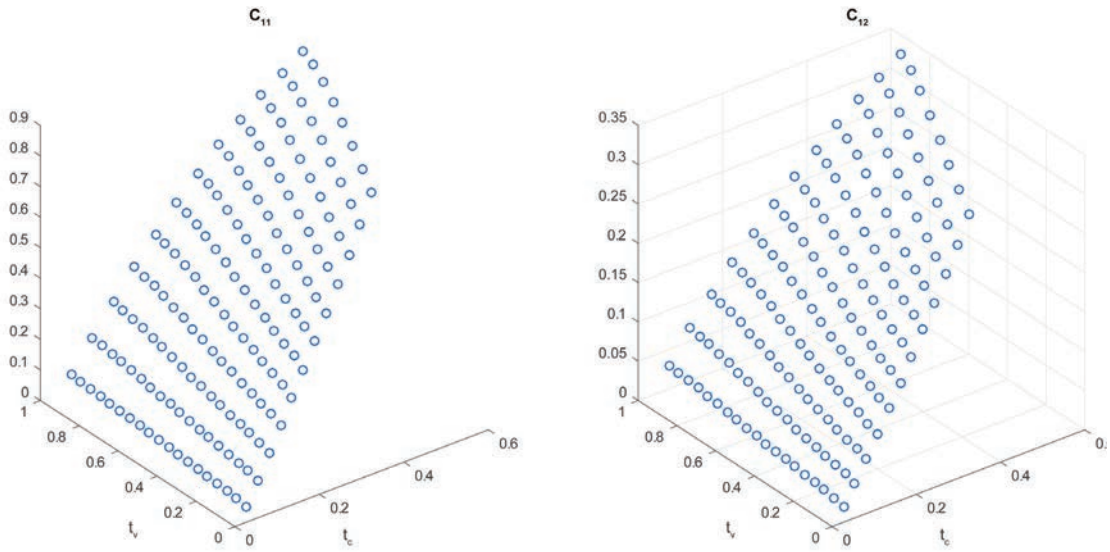


Figura 4.5. Coeficientes elásticos C_{11} y C_{12} de la microestructura parametrizada como función de t_c y t_v para $t_h = 0.6$ y $t_e = 1.2$.

Por otro lado, las clases de simetría son, en algunos casos, funciones discontinuas de los micro parámetros geométricos. La Figura 4.6 muestra los cambios de las clases de simetría asociadas a la variación de los coeficientes elásticos dados en la Figura 4.5. Se puede observar que, a pesar de que los coeficientes de \mathbb{C} varían en forma continua con los micro parámetros, las simetrías hexagonal, tetragonal y ortorrómbica presentan discontinuidades.

A partir de estas observaciones, los datos de las constantes elásticas discretas fueron usadas para interpolar una expresión analítica para $\mathbb{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)$. Los nueve coeficientes no nulos, C_{11} , C_{22} , C_{33} , C_{12} , C_{13} , C_{23} , C_{44} , C_{55} y C_{66} , fueron interpolados

independientemente de forma polinómica por medio de un ajuste por mínimos cuadrados. Se utilizaron polinomios de orden 5 a 12; la calidad de las interpolaciones fue analizada en función del coeficiente de determinación (R^2), el error de la raíz cuadrática media (RMSE) y la suma de cuadrados residual (SSres). La Tabla 4.3 reporta los promedios para las interpolaciones de los 9 coeficientes.

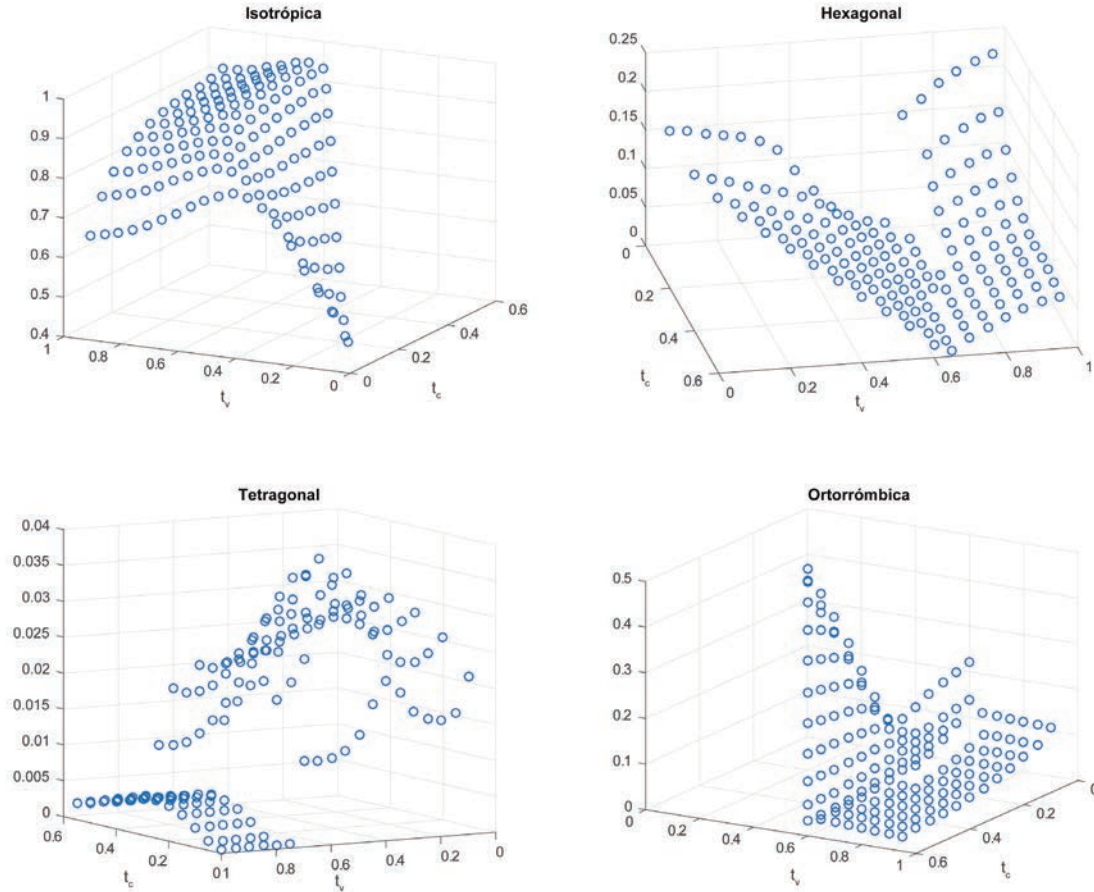


Figura 4.6. Clases de simetría de la microestructura parametrizada como función de t_c y t_v para $t_h = 0.6$ y $t_e = 1.2$.

Orden de los polinomios	R^2	RMSE	SSres	Intervalo de validez para t_c
5	0.9999848	0.000893	0.04095	[0.16,0.95]
6	0.9999965	0.000434	0.00979	[0.15,0.95]
7	0.9999986	0.000281	0.00410	[0.09,0.95]
8	0.9999991	0.000226	0.00265	[0.11,0.95]
9	0.9999993	0.000197	0.00204	[0.10,0.95]
10	0.9999994	0.000179	0.00167	[0.06,0.95]
11	0.9999995	0.000163	0.00139	[0.09,0.95]
12	0.9999996	0.000149	0.00115	[0.06,0.95]

Tabla 4.3. Evaluación de la calidad de las interpolaciones polinómicas de los coeficientes de elasticidad en función del coeficiente de determinación (R^2), el error de raíz cuadrática media (RMSE) y la suma de cuadrados residual (SSres).

Debido a que los C_{ij} fueron interpolados separadamente, se debe verificar el requerimiento termodinámico de $\mathbb{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)$. El requerimiento termodinámico, que implica que la energía de deformación sea definida positiva, impone la condición de que los invariantes de la matriz elástica deben ser positivos, o, en otras palabras, que tanto $\mathbb{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)$ como su inversa deben ser definidas positivas. Estas condiciones son verificadas para $\mathbb{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)$ para los intervalos $t_c \in [0.05, 0.95]$, $t_h \in [t_c, 0.95]$, $t_v \in [t_c, 0.95]$ y $t_e \in [0.6, 1.4]$ en incrementos de 0.01. Se encontró que el requerimiento termodinámico se cumple en la mayor parte del rango de interpolación; los intervalos de validez son reportados en la Tabla 4.3 en función de t_c .

A partir de los resultados de la Tabla 4.3, se seleccionaron las aproximaciones polinómicas de orden 10. Los polinomios de orden 10 producen resultados precisos y son válidos sobre un amplio rango de los valores de los micro parámetros. El intervalo de validez $t_c \in [0.06, 0.95]$ permite fracciones de volumen sólidas $0.01 \leq BV/TV \leq 0.99$.

La BV/TV fue también interpolada polinómicamente para obtener una expresión analítica para $BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e)$. Se exploraron polinomios de orden 2 a 5; los resultados se resumen en la Tabla 4.4. Se puede observar que la calidad de la interpolación mejora consistentemente con el orden del polinomio. La confiabilidad de las interpolaciones fue verificada tal que resulten en valores positivos de BV/TV . Se encontró que, con excepción de la interpolación de orden 2, todas las interpolaciones producen valores positivos de BV/TV para cada combinación de los micro parámetros geométricos dentro de sus intervalos de validez. El ajuste polinómico de orden 5 es seleccionado para el resto del trabajo.

Orden de los polinomios	R ²	RMSE	SSres
2	0.9987964	0.017454	12.79248
3	0.9999748	0.002527	0.26814
4	0.9999973	0.000821	0.02829
5	0.9999992	0.000442	0.00821

Tabla 4.4. Evaluación de la calidad de las interpolaciones polinómicas de BV/TV .

4.3 OPTIMIZACIÓN

4.3.1 Formulación del problema

El problema de optimización consiste en encontrar la microestructura parametrizada que mejor reproduce la respuesta elástica de una muestra ósea natural objetivo. La equivalencia elástica entre las microestructuras es planteada a partir de dos estrategias: en función de la norma de la matriz elástica y en función de sus clases de simetría.

El proceso seguido es mostrado en la Figura 4.7. El análisis comienza con la homogenización para determinar el \mathbb{C} de la muestra ósea objetivo y la descomposición de \mathbb{C} en sus clases de simetría. Las clases triclinica y monoclinica son suprimidas para obtener la matriz elástica objetivo. Por lo tanto, la \mathbb{C}^{obj} resultante tiene simetría ortotrópica, y es compatible con la microestructura artificial.

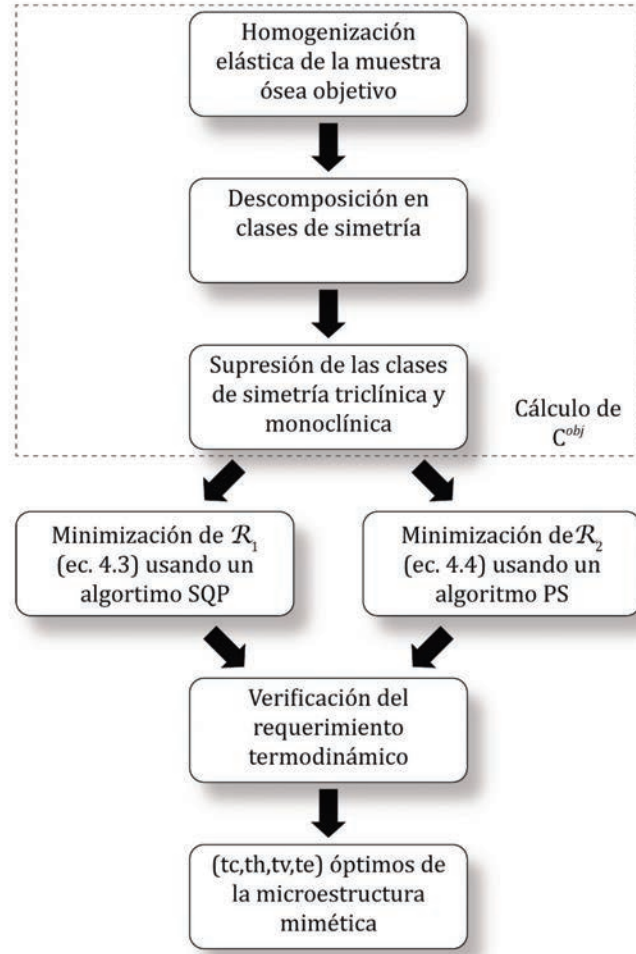


Figura 4.7. Proceso del análisis de optimización.

El problema planteado en función de la norma de la matriz de elasticidad consiste en encontrar los micro parámetros t_c , t_h , t_v y t_e que minimicen la norma de la diferencia entre \mathbb{C}^{obj} y \mathbb{C} :

$$\mathcal{R}_1 = \min \frac{\|\mathbb{C}^{target} - \mathbb{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)\|}{\|\mathbb{C}^{target}\|}, \quad (4.3)$$

El problema planteado en función de las clases de simetría consiste en encontrar los micro parámetros t_c , t_h , t_v y t_e que minimicen la diferencia global entre las descomposiciones en las clases de simetría:

$$\mathcal{R}_2 = \min \sqrt{(c_{iso}^{obj} - c_{iso})^2 + (c_{hex}^{obj} - c_{hex})^2 + (c_{tet}^{obj} - c_{tet})^2 + (c_{ort}^{obj} - c_{ort})^2}, \quad (4.4)$$

donde c_{iso}^{obj} , c_{hex}^{obj} , c_{tet}^{obj} , c_{ort}^{obj} y c_{iso} , c_{hex} , c_{tet} , c_{ort} son las clases de simetría normalizadas de la muestra objetivo y de las microestructuras parametrizadas, respectivamente; c_{iso} , c_{hex} , c_{tet} , c_{ort} son funciones de t_c , t_h , t_v y t_e .

Para las dos estrategias, los micro parámetros geométricos están sujetos a las restricciones de desigualdad de la ecuación (4.2) y al mismo tiempo, deben cumplir con la restricción impuesta por la BV/TV de la microestructura objetivo,

$$BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e) = BV/TV^{obj}. \quad (4.5)$$

Alternativamente, la restricción sobre la BV/TV puede ser relajada tal que

$$BV/TV^{obj} (1 - BV/TV_{tol}) \leq BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e) \leq BV/TV^{obj} (1 + BV/TV_{tol}), \quad (4.6)$$

donde BV/TV_{tol} es la tolerancia prescrita, que puede tomar cualquier valor en el intervalo $[0.01, 0.99]$.

4.3.2 Algoritmos

Sobre la base de la continuidad de las interpolaciones de \mathbb{C} y sus clases de simetría (ver Sección 4.2.3), se usaron diferentes algoritmos para resolver los problemas de optimización planteados en las ecuaciones (4.3) y (4.4).

Debido a que la interpolación de los coeficientes C_{ij} es continua, el problema de optimización (4.3) es resuelto usando un algoritmo de Programación Cuadrática Secuencial (SQP). Los métodos SQP resuelven una secuencia de subproblemas de optimización, cada uno de los cuales optimiza un modelo cuadrático de la función objetivo sujeto a una linealización de las restricciones. En este trabajo se utilizó el algoritmo SQP de la Matlab Optimization Toolbox (fmincon), que es una implementación del algoritmo de Gill et al.^{181,182} basado en el gradiente. Por lo tanto, el SQP funciona para problemas donde las funciones objetivo y las restricciones son continuas y tienen derivadas continuas.

fmincon encuentra el mínimo de un problema especificado por

$$\min_{\mathbf{x}} f(\mathbf{x}) \text{ tal que } \begin{cases} \mathbf{c}_{eq}(\mathbf{x}) = \mathbf{0} \\ \mathbf{c}_{ineq}(\mathbf{x}) \leq \mathbf{0} \\ \mathbf{A}_{ineq}(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{x} \leq \mathbf{b}_{ineq} \\ \mathbf{b}_{low} \leq \mathbf{x} \leq \mathbf{b}_{up} \end{cases} \quad (4.7)$$

donde $\mathbf{x} = [t_c, t_h, t_v, t_e]^T$ y la función objetivo es $f(\mathbf{x}) = \mathcal{R}_1(t_c, t_h, t_v, t_e)$, dada en la ecuación (4.3).

Las funciones \mathbf{c}_{eq} y \mathbf{c}_{ineq} son usadas para especificar la restricción sobre BV/TV . En el caso de una BV/TV objetivo prescrita, se utiliza la función de restricción de igualdad, $\mathbf{c}_{eq}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$, tal que

$$BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e) - BV/TV^{obj} = 0, \quad (4.8)$$

mientras que si se define BV/TV sobre un rango de la manera mostrada en la ecuación (4.6), se deben especificar dos $\mathbf{c}_{ineq}(\mathbf{x}) \leq \mathbf{0}$ tal que

$$BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e) - BV/TV^{obj} (1 + BV/TV_{tol}) \leq 0 \quad (4.9)$$

y

$$BV/TV^{obj} (1 - BV/TV_{tol}) - BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e) \leq 0. \quad (4.10)$$

Las restricciones sobre los micro parámetros geométricos de la ecuación (4.2) se especifican mediante funciones de la forma $\mathbf{A}_{ineq}(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{x} \leq \mathbf{b}_{ineq}$ como

$$\begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} t_c \\ t_h \\ t_v \\ t_e \end{bmatrix} \leq \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (4.11)$$

Finalmente, las restricciones de desigualdad $\mathbf{b}_{low} \leq \mathbf{x} \leq \mathbf{b}_{up}$ son usadas para imponer los intervalos de validez de las interpolaciones polinómicas de la Sección 4.2.3. Para los polinomios de orden 10, estos son

$$\mathbf{b}_{low} = \begin{bmatrix} 0.06 \\ 0.06 \\ 0.06 \\ 0.6 \end{bmatrix} \text{ and } \mathbf{b}_{up} = \begin{bmatrix} 0.95 \\ 0.95 \\ 0.95 \\ 1.4 \end{bmatrix}. \quad (4.12)$$

El criterio de parada consiste de dos tolerancias: `FunctionTolerance`, el límite inferior sobre el cambio en el valor de la función objetivo durante un paso, y `StepTolerance`, la tolerancia de finalización sobre el tamaño del paso. El algoritmo termina cuando alguna de las condiciones es alcanzada. Ambas tolerancias fueron especificadas con sus valores por defecto de 10^{-6} .

La optimización planteada en función de las clases de simetría es resuelta usando el algoritmo de búsqueda directa restringida sin derivadas `patternsearch` (PS) de la Matlab Global Optimization Toolbox. `patternsearch` calcula una secuencia de puntos que se aproximan al óptimo. En cada paso, el algoritmo busca un conjunto de puntos, llamado malla, alrededor del punto actual. La malla se forma sumando el punto actual a un múltiplo escalar de un conjunto de vectores llamado patrón. Si el algoritmo de búsqueda de patrones encuentra un punto en la malla que mejore la función objetivo en el punto actual, el nuevo punto se convierte en el punto actual en el próximo paso del algoritmo.

El problema para el algoritmo PS es especificado usando el mismo esquema empleado para el SQP de la ecuación (4.7), pero con la función objetivo $f(\mathbf{x}) = \mathcal{R}_2(t_c, t_h, t_v, t_e)$ de la ecuación (4.4). Las restricciones sobre los micro parámetros geométricos asociadas a la factibilidad de las microestructuras, BV/TV y los intervalos de validez para las interpolaciones polinómicas son los mismos que se definieron anteriormente para el algoritmo SQP. El criterio de parada involucra tolerancias para `FunctionTolerance`, la diferencia entre el valor de la función en el punto previo y el actual; `MeshTolerance`, el tamaño mínimo de la malla de búsqueda; y `StepTolerance`, la distancia mínima desde el punto previo al punto actual. Las tres tolerancias son especificadas con sus valores por defecto de 10^{-6} .

4.3.3 Verificación y puesta a punto del algoritmo

Los procedimientos de optimización fueron verificados y puestos a punto mediante la evaluación de su efectividad para identificar microestructuras de la misma base de datos usada para el ajuste polinómico de la matriz de elasticidad (ver Sección 4.2.3). Con este objetivo, 100 microestructuras parametrizadas fueron aleatoriamente seleccionadas de la base de datos para ser utilizadas como microestructuras objetivo. Los problemas de optimización fueron resueltos con los métodos SQP y PS para $BV/TV_{tol} = 0.01$ y 0.05 . Debido a que el requerimiento termodinámico fue verificado solamente para combinaciones discretas (t_c, t_h, t_v, t_e) en la Sección 4.2.3, no hay garantía que todas las combinaciones posibles lo satisfagan. Por lo tanto, el requerimiento termodinámico para $\mathbb{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)$ fue verificado al final de cada procedimiento de optimización.

Pruebas preliminares mostraron que el desempeño de ambos algoritmos es sensible a los valores iniciales (semillas) de los micro parámetros geométricos. Por lo tanto, el procedimiento de optimización SQP fue repetido tantas veces como sea necesario hasta que la función objetivo alcance la condición $\mathcal{R}_1 < 0.001$; las optimizaciones PS fueron realizadas cuatro veces para diferentes conjuntos de semillas aleatorias y se reportó el mejor resultado.

La Tabla 4.5 reporta los valores medios de los residuos y los valores medios y desviación estándar de los errores relativos de los micro parámetros geométricos y las clases de simetría. Los errores para los micro parámetros geométricos se reportan relativos al valor objetivo como

$$e_{t_c} = \frac{t_c - t_c^{obj}}{t_c^{obj}}, \quad e_{t_h} = \frac{t_h - t_h^{obj}}{t_h^{obj}},$$

$$e_{t_v} = \frac{t_v - t_v^{obj}}{t_v^{obj}} \text{ and } e_{t_e} = \frac{t_e - t_e^{obj}}{t_e^{obj}}.$$
(4.13)

Por su parte, los errores para las clases de simetría son relativos a los valores medios de las 100 microestructuras objetivo. Esta estrategia evita la ocurrencia de errores grandes o infinitos para las microestructuras objetivo con clases de simetría nulas o casi nulas. Así, los errores para las clases de simetría son definidos como

$$e_{c_{iso}} = \frac{c_{iso} - \overline{c_{iso}^{obj}}}{\overline{c_{iso}^{obj}}}, \quad e_{c_{hex}} = \frac{c_{hex} - \overline{c_{hex}^{obj}}}{\overline{c_{hex}^{obj}}},$$

$$e_{c_{tet}} = \frac{c_{tet} - \overline{c_{tet}^{obj}}}{\overline{c_{tet}^{obj}}} \text{ and } e_{c_{ort}} = \frac{c_{ort} - \overline{c_{ort}^{obj}}}{\overline{c_{ort}^{obj}}},$$
(4.14)

donde $\overline{c_{iso}^{obj}}$, $\overline{c_{hex}^{obj}}$, $\overline{c_{tet}^{obj}}$ y $\overline{c_{ort}^{obj}}$ son los valores medios de las fracciones de las clases de simetría para las microestructuras objetivo.

Método	BV/TV_{tol}	Residuo	Error en los parámetros geométricos $\times 10^2$				Errores en las clases de simetría $\times 10^{-3}$			
			t_c	t_h	t_v	t_e	c_{iso}	c_{hex}	c_{tet}	c_{ort}
SQP	0	3.1×10^{-4}	-1.0 ± 3.9	1.1 ± 4.9	0.3 ± 1.4	0.02 ± 0.09	0.08 ± 0.89	500 ± 1034	-916 ± 1036	-250 ± 761
	0.01	1.7×10^{-4}	-0.4 ± 2.9	0.3 ± 2.6	0.1 ± 1.1	0.00 ± 0.07	0.06 ± 0.53	499 ± 1035	-916 ± 1037	-250 ± 761
	0.05	2.3×10^{-4}	0.1 ± 7.7	0.1 ± 4.2	-0.1 ± 2.4	0.00 ± 0.07	0.03 ± 0.71	500 ± 1035	-916 ± 1037	-250 ± 761
PS	0	1.4×10^{-2}	17 ± 41	-0 ± 38	0 ± 33	2 ± 31	-4.8 ± 18.3	7 ± 237	80 ± 502	14 ± 137
	0.01	5.6×10^{-3}	12 ± 33	1 ± 34	-5 ± 18	4 ± 25	0.7 ± 11.7	18 ± 168	-33 ± 262	-0.4 ± 47.9
	0.05	3.1×10^{-3}	5 ± 37	4 ± 36	6 ± 36	5 ± 26	-0.8 ± 4.2	-1.4 ± 88.9	27 ± 175	10 ± 66

Tabla 4.5. Valores medios de los residuos y los errores para los micro parámetros geométricos y las clases de simetría.

La Tabla 4.5 muestra que el procedimiento de optimización SQP produce los mejores resultados para los micro parámetros geométricos. Los errores de SQP para los micro parámetros geométricos disminuyen con la relajación de la BV/TV_{tol} ; los errores máximos están alrededor del 1% para $BV/TV_{tol} = 0$ y se reducen a menos del 0.1% para $BV/TV_{tol} = 5\%$. Los errores máximos son para t_c y t_h . Las desviaciones estándar son, en general, bajas. Los errores sobre las clases de simetría se comportan de manera prácticamente independiente de BV/TV_{tol} . El resultado para c_{iso} es muy preciso, pero, en contraste, los errores y las desviaciones estándar para c_{hex} , c_{tet} y c_{ort} son muy grandes. Los valores medios de BV/TV para las microestructuras óptimas son casi coincidentes con los valores objetivo, con un efecto muy bajo de BV/TV_{tol} ; los valores medios de los errores relativos

$$e_{BV/TV} = \frac{BV/TV - BV/TV^{obj}}{BV/TV^{obj}}, \quad (4.15)$$

son $\overline{e_{BV/TV}} = 6 \times 10^{-5}$ y -5×10^{-4} para $BV/TV_{tol} = 0.01$ y 0.05 , respectivamente.

La optimización PS produce resultados precisos para las clases de simetría, siendo los errores máximos correspondientes a e_{tet} ; el error e_{tet} disminuye de 8% a 3% con el incremento de BV/TV_{tol} . Sin embargo, este no es el caso para todas las clases de simetría; notar que e_{hex} y e_{ort} presentan su mínimo para $BV/TV_{tol} = 0.01$. Las desviaciones estándar máximas son también para e_{tet} , y se reducen desde el 50% al 17% con el incremento de BV/TV_{tol} . El error más grande en los micro parámetros geométricos es para t_c , el cual disminuye del 17% al 5% a medida que la tolerancia para la fracción de volumen es relajada de $BV/TV_{tol} = 0$ a $BV/TV_{tol} = 0.05$. En contraste, los errores mínimos para t_h , t_v y t_e son para $BV/TV_{tol} = 0$, y se deterioran con BV/TV_{tol} ; en cualquiera de los caos, los errores máximos son de unos pocos porcientos. Las desviaciones estándar para los micro parámetros geométricos no son sensibles a BV/TV_{tol} y toman valores desde 25% hasta 40%. Al igual que en el procedimiento de SQP, la BV/TV de las microestructuras óptimas toma valores cercanos a los valores objetivo, en estos casos $\overline{e_{BV/TV}} = 7 \times 10^{-4}$ y -5×10^{-3} para $BV/TV_{tol} = 0.01$ y 0.05 , respectivamente.

En lo que respecta al desempeño computacional, el algoritmo SQP requirió, en promedio, 1.4 intentos con diferentes semillas para alcanzar el objetivo $\mathcal{R}_1 < 0.001$. Cada intento realizó en promedio de 32 iteraciones y 180 evaluaciones de la función objetivo. El desempeño del algoritmo SQP fue independiente de BV/TV_{tol} . Por su parte, el algoritmo PS realizó en promedio 3.7 iteraciones con 1720 evaluaciones de la función objetivo para cada conjunto de semillas. Debe notarse que, a pesar del mayor número de evaluaciones de la función objetivo, el método PS fue siempre más rápido que el SQP. Esto se debe a que, más allá de la mayor complejidad del algoritmo, el método de SQP utiliza el gradiente de la función de costo, el cual es alrededor de cinco veces más caro de evaluar que la función objetivo.

Los resultados obtenidos muestran que los métodos SQP y PS son efectivos para encontrar muestras seleccionadas aleatoriamente de la base de datos de microestructuras parametrizadas. El método SQP produce resultados precisos en términos de los micro parámetros geométricos, pero pobres en lo que respecta a las clases de simetría. El método PS produce resultados precisos en términos de las clases de simetría, y, al mismo tiempo, muestra buenos resultados para los micro parámetros geométricos. Los dos métodos serán analizados en mayor profundidad a continuación, a

través de la búsqueda de las microestructuras parametrizadas que mejor reproduzcan la respuesta elástica de microestructuras naturales.

4.4 APLICACIÓN A MUESTRAS TRABECULARES NATURALES

4.4.1 Muestras humanas

Los tensores elásticos de las 141 muestras óseas humanas fueron filtrados para obtener sus partes ortotrópicas. Para esto, se orientaron los mismos en el sistema cartesiano coordinado de simetría y se eliminaron las componentes C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{24} , C_{25} , C_{26} , C_{34} , C_{35} , C_{36} , C_{45} , C_{46} y C_{56} de su forma matricial. Luego, se calcularon las descomposiciones en sus clases de simetría tal que $c_{ort}^{obj} + c_{tet}^{obj} + c_{hex}^{obj} + c_{iso}^{obj} = 1$. Los datos resultantes fueron usados como valores objetivo para los procedimientos de optimización SQP y PS. Las optimizaciones fueron realizadas para $BV/TV_{tol} = 0, 0.01, 0.05$ y 0.10 .

Los errores sobre las clases de simetría son evaluados en relación con los valores medios de los límites de sus fracciones para las microestructuras humanas de la Tabla 4.2, es decir

$$\begin{aligned} e'_{c_{iso}} &= \frac{c_{iso} - c_{iso}^{obj}}{\frac{1}{2}(c_{iso}^{max} + c_{iso}^{min})}, & e'_{c_{hex}} &= \frac{c_{hex} - c_{hex}^{obj}}{\frac{1}{2}(c_{hex}^{max} + c_{hex}^{min})}, \\ e'_{c_{tet}} &= \frac{c_{tet} - c_{tet}^{obj}}{\frac{1}{2}(c_{tet}^{max} + c_{tet}^{min})}, & e'_{c_{ort}} &= \frac{c_{ort} - c_{ort}^{obj}}{\frac{1}{2}(c_{ort}^{max} + c_{ort}^{min})}. \end{aligned} \quad (4.16)$$

Se encontró que ninguno de los dos algoritmos es sensible a la relajación de la restricción BV/TV_{tol} , por lo que solo se analizan los resultados para $BV/TV_{tol} = 0.01$. Así, los errores medios del método SQP para las 141 muestras son $\overline{e'_{c_{iso}}} = 0.23$, $\overline{e'_{c_{hex}}} = -0.50$, $\overline{e'_{c_{tet}}} = 0.54$ y $\overline{e'_{c_{ort}}} = 0.17$, mientras que para el método PS son $\overline{e'_{c_{iso}}} = 0.07$, $\overline{e'_{c_{hex}}} = -0.09$, $\overline{e'_{c_{tet}}} = 0.03$ y $\overline{e'_{c_{ort}}} = -0.02$. Se puede observar que, al igual que en la Sección 4.3.3, el método PS logró mejores resultados que el SQP.

La Figura 4.8 presenta los resultados para el método PS en términos del error relativo para las matrices de elasticidad,

$$e_{\|\mathbb{C}\|} = \frac{\|\mathbb{C}\| - \|\mathbb{C}^{obj}\|}{\|\mathbb{C}^{obj}\|}. \quad (4.17)$$

Se puede observar que $\overline{e_{\|\mathbb{C}\|}}$ y su dispersión disminuyen con BV/TV , desde $0.3 \lesssim e_{\|\mathbb{C}\|} \lesssim 4$ para $BV/TV < 0.10$ hasta $0.2 \lesssim e_{\|\mathbb{C}\|} \lesssim 0.8$ para $BV/TV > 0.32$. Al mismo tiempo, es interesante notar que, con unas pocas excepciones, $e_{\|\mathbb{C}\|} > 0$, lo que implica que las microestructuras parametrizadas optimizadas son, en general, más rígidas que las naturales objetivo. Podría argumentarse que las microestructuras parametrizadas hacen, en términos de rigidez, un uso más eficiente del material que las microestructuras naturales, siendo esta mayor eficiencia más notable para bajos BV/TV . Este comportamiento permite explicar el pobre desempeño de la optimización por SQP: debido a que las microestructuras parametrizadas son en general más rígidas que las microestructuras naturales para un dado BV/TV , la función objetivo planteada en función de las matrices elásticas es difícil de minimizar. Por otro lado, el método PS, el cual es

planteado en función de las clases de simetría, no se ve afectado por la rigidez absoluta, y por lo tanto lleva a mejores resultados. Los resultados sobre BV/TV confirman esta observación: los valores medios del error en (4.15) son cercanos a cero para el método PS independientemente de BV/TV_{tol} ($\bar{e}_{BV/TV} = -1 \times 10^{-3}$, 5×10^{-3} y 2×10^{-2} para $BV/TV_{tol} = 0.01$, 0.05 y 0.10 , respectivamente), mientras que para el SPQ la BV/TV de las microestructuras parametrizadas es casi siempre coincidente con el valor más bajo del rango de tolerancia.

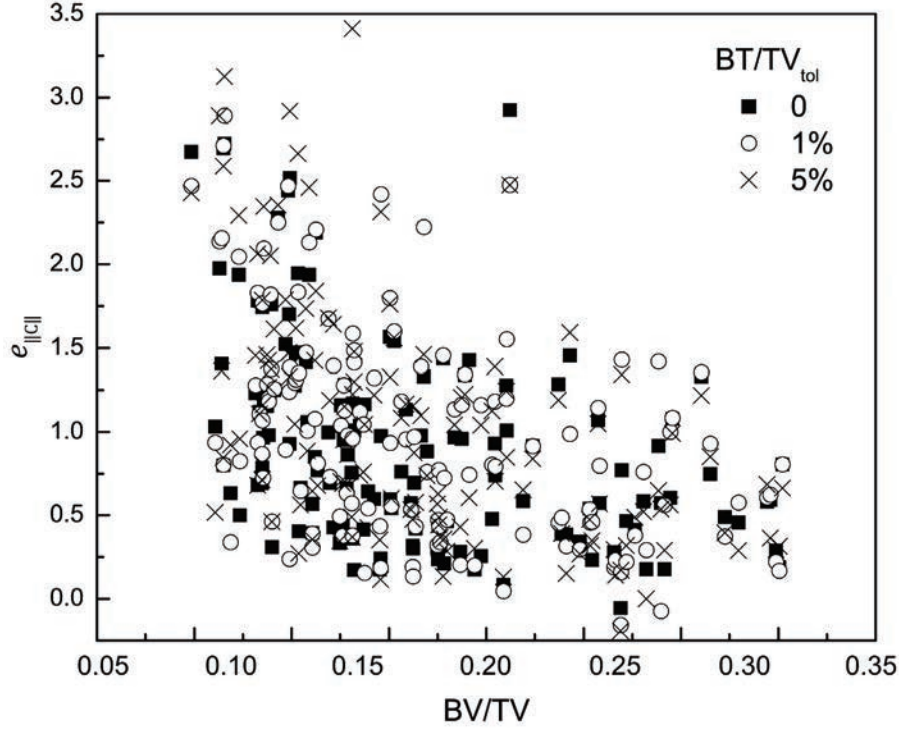


Figura 4.8. Optimización mediante PS de las muestras humanas: error en la matriz de elasticidad como función de BV/TV .

La solución del método PS puede ser mejorada para $e_{||C||}$ mediante una selección conveniente del módulo de Young del material de las microestructuras artificiales. Nótese que, si la microestructura artificial es construida usando un material con módulo de Young $E' = \frac{||C^{obj}||}{||C||} E$, el error para la norma de la matriz elástica $e_{||C||} = 0$. Claramente, este escalado de módulo de Young no afecta las simetrías elásticas. Este análisis fue realizado para las 141 muestras, encontrándose que el factor de escala promedio para el módulo de Young fue $\bar{E'}/E = 0.55$ con una desviación estándar $SD_{E'/E} = 0.20$. Los errores medios resultantes y las desviaciones estándar para los coeficientes elásticos son reportados en la Tabla 4.6. Los errores son reportados relativos a los coeficientes elásticos individualmente,

$$e_{ij}^C = \frac{C_{ij} - C_{ij}^{obj}}{C_{ij}^{obj}}, \quad (4.18)$$

y relativos a la norma de la matriz elástica

$$e_{ij}^{\|C\|} = \frac{C_{ij} - C_{ij}^{obj}}{\|C^{obj}\|}. \quad (4.19)$$

Se puede observar que los coeficientes C_{12} , C_{13} y C_{11} tienen los máximos errores relativos, los que están en el rango entre 80% a 210%; sin embargo, cuando son evaluados relativos a $\|C^{obj}\|$, los errores máximos no exceden el 10%.

Errores relativos para los coeficientes de la matriz elástica										
		C_{11}	C_{22}	C_{33}	C_{23}	C_{13}	C_{12}	C_{44}	C_{55}	C_{66}
e_{ij}^C	Media	0.80	-0.04	-0.24	0.34	0.86	2.15	-0.28	0.05	-0.21
	SD	1.06	0.34	0.26	0.66	0.83	1.49	0.38	0.54	0.81
$e_{ij}^{\ C\ }$	Media	0.10	-0.02	-0.11	0.01	0.04	0.08	-0.04	0.00	-0.01
	SD	0.13	0.08	0.14	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03	0.04

Tabla 4.6. Errores relativos para la matriz elástica obtenida por el método PS.

En el Apéndice A se presentan resultados adicionales del desempeño de los algoritmos SQP y PS.

4.4.2 Muestras bovinas

El método PS fue aplicado a la parte ortotrópica de las matrices de elasticidad de las cinco muestras bovinas descritas en la Sección 4.1.1. La tolerancia para la fracción de volumen fue fijada en $BV/TV_{tol} = 0.01$.

Las microestructuras optimizadas se muestran en la Figura 4.9 junto con sus muestras naturales objetivo correspondientes. Las matrices de elasticidad de las microestructuras parametrizadas se encuentran en el Apéndice B; sus parámetros geométricos y BV/TV son reportados en la Tabla 4.7. La Tabla 4.8 y la Tabla 4.9 reportan los errores para las clases de simetría y los coeficientes elásticos, respectivamente. Los errores para las clases de simetría son calculados en relación a los rangos de las fracciones límite para las microestructuras bovinas de la Tabla 4.2 mediante la ecuación (4.16).

La Tabla 4.8 muestra que, con la única excepción de la simetría tetragonal, los errores para las clases de simetría son muy bajos. Los altos errores relativos para la simetría tetragonal son ocasionados debido a su baja contribución relativa a la matriz de elasticidad (ver Figura 4.2). El peor desempeño es para la muestra #2, que tiene la particularidad de tener las fracciones de la clase isotrópica más baja y de la clase ortorrómbica más alta, $c_{iso} = 0.54$ y $c_{ort} = 0.27$, respectivamente. Las fracciones de volumen de hueso de las microestructuras miméticas son coincidentes con aquellas de las muestras naturales (ver Tabla 4.1) hasta la segunda cifra significativa, lo cual es coherente con el $BV/TV_{tol} = 0.01$ usado para los análisis.

Los errores para los coeficientes elásticos mostrados en la Tabla 4.9 fueron calculados luego de escalar el módulo de Young para hacer $e_{\|C\|} = 0$. Los factores de escala resultantes están en el rango $0.41 < E'/E < 0.72$ con un valor medio de $\overline{E'/E} = 0.55$, el que coincide con el obtenido para el análisis de las muestras humanas de la sección anterior. Se observa que, como ocurrió con las muestras humanas, C_{12} presenta el error medio máximo (alrededor del 9%); los errores extremos son de alrededor de 17% para los C_{11} y C_{22} de la Muestra #5.

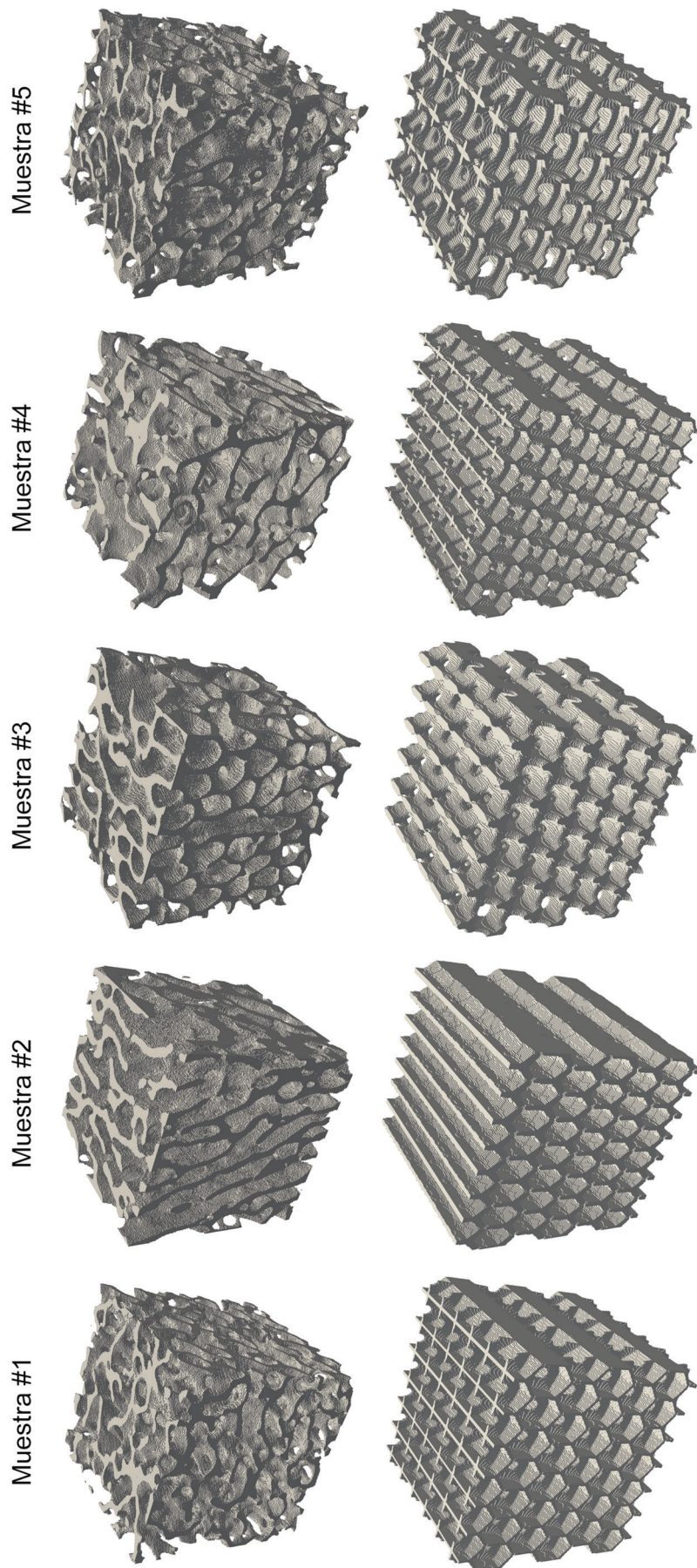


Figura 4.9. Muestras bovinas naturales y sus microestructuras artificiales miméticas.

Muestra	Micro parámetros geométricos				BV/TV
	t_c	t_h	t_v	t_e	
1	0.080	0.674	0.949	0.763	0.25
2	0.187	0.229	0.931	0.600	0.38
3	0.217	0.217	0.521	0.890	0.30
4	0.080	0.391	0.718	0.727	0.20
5	0.100	0.476	0.497	1.256	0.21

Tabla 4.7. Micro parámetros geométricos y BV/TV de las muestras bovinas miméticas.

Muestra	Errores en las clases de simetría			
	$e'_{c_{iso}}$	$e'_{c_{hex}}$	$e'_{c_{tet}}$	$e'_{c_{ort}}$
1	0.002	0.011	-0.076	0.018
2	0.024	0.166	0.332	-0.696
3	0.001	0.006	-0.049	0.013
4	-0.002	-0.010	0.074	-0.019
5	-0.001	-0.006	0.039	-0.004

Tabla 4.8. Errores para las clases de simetría de las muestras bovinas miméticas.

Muestra	Errores relativos en los coeficientes de la matriz de elasticidad								
	C_{11}	C_{22}	C_{33}	C_{23}	C_{13}	C_{12}	C_{44}	C_{55}	C_{66}
1	0.034	0.016	-0.008	-0.039	-0.047	0.118	-0.028	-0.082	-0.032
2	0.060	-0.016	-0.018	0.007	0.012	0.065	-0.007	0.015	-0.072
3	-0.004	0.041	-0.035	0.005	0.003	0.048	-0.016	0.009	-0.054
4	0.020	0.034	-0.048	0.029	0.014	0.087	-0.023	-0.001	-0.092
5	0.167	-0.168	-0.039	-0.101	0.047	0.143	-0.062	0.003	-0.009

Tabla 4.9. Errores relativos en la matriz de elasticidad de las muestras bovinas miméticas.

4.5 CONCLUSIONES

Se introdujo en este capítulo un procedimiento para diseñar microestructuras parametrizadas artificiales que reproducen el comportamiento elástico del hueso trabecular. El procedimiento optimiza los micro parámetros geométricos de la estructura celular de Kowalczyk⁴¹, para minimizar las diferencias entre las clases de simetría de los tensores elásticos de las microestructuras objetivo y artificial.

Los análisis de las clases de simetría de datos experimentales de Kabel et al.^{108,109} y de las muestras procesadas como parte de esta tesis muestran que las simetrías elásticas del hueso trabecular pueden ser relacionadas a la BV/TV. La clase de simetría isotrópica constituye la fracción principal del tensor elástico; la misma se incrementa linealmente con la fracción de volumen sólida de la muestra, desde alrededor del 50% para BV/TV = 0.05 hasta el 70% para BV/TV = 0.35. La suma de las clases isotrópica y hexagonal es constante, representado alrededor del 82% del tensor elástico sobre todo el rango de

BV/TV . La simetría ortotrópica, dada por la suma de las clases isotrópica, hexagonal, tetragonal y ortorrómbica, representa alrededor del 93% del tensor elástico, independientemente de BV/TV .

La microestructura artificial parametrizada es ortotrópica por diseño. En este trabajo se muestra su capacidad para combinar las clases simétricas isotrópica, hexagonal, tetragonal y ortorrómbica en las proporciones presentes en el hueso trabecular. Se proveen expresiones analíticas para la matriz elástica en función de los parámetros geométricos microestructurales. En el Capítulo 6 estas expresiones serán integradas en metodologías de optimización multiescala.

Se propusieron dos métodos de optimización para encontrar la microestructura parametrizada que mejor reproduzca la respuesta elástica de una muestra ósea natural objetivo: un algoritmo de Programación Cuadrática Secuencial (SQP) para minimizar la diferencia entre las matrices elásticas, y un algoritmo de Búsqueda de Patrones (PS) para minimizar la diferencia entre las descomposiciones en las clases de simetría. Ambas estrategias usan los micro parámetros geométricos como variables de diseño, las interpolaciones polinómicas para evaluar la matriz elástica de la microestructura parametrizada, y la BV/TV como restricción. Se encontró que el método PS produce los mejores resultados. El análisis de 146 muestras óseas trabeculares naturales resultó en microestructuras miméticas cuyas descomposiciones en clases de simetría difieren en promedio 6% respecto a los valores objetivo.

Los resultados para el error en la matriz elástica permiten observar que las microestructuras optimizadas son en general más rígidas que sus contrapartes naturales; este comportamiento es más evidente para bajos BV/TV . Esta desviación puede ser compensada mediante el escalado del módulo de Young del material de las microestructuras optimizadas, tal que la norma de la diferencia entre las matrices elásticas de la microestructura objetivo y la optimizada sea nulo. Claramente, el escalado del módulo de Young no afecta las simetrías elásticas. El valor medio para el factor de escalado fue igual a 0.55, es decir, el material de la microestructura parametrizada debería tener, en promedio, la mitad de la rigidez del tejido óseo trabecular. Luego del escalado, los errores promedio entre los coeficientes individuales de la matriz elástica objetivo y optimizada no exceden el 10% relativos a la norma de la matriz.

5

ANÁLISIS POR ULTRASONIDO

En las últimas décadas, las tecnologías de ultrasonido cuantitativo (QUS) han sido introducidas para medir *in vivo* el estado del esqueleto empleando mediciones de parámetros de ultrasonido en diferentes sitios, tales como el calcáneo²², las falanges²³, el radio^{24,25}, la tibia²⁶, y el fémur proximal²⁷. Las técnicas más ampliamente difundidas miden las características de una onda de ultrasonido transmitida a través del calcáneo, tales como la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) y la velocidad del sonido (SOS). Estos parámetros de QUS son ahora factores clínicos predictivos bien establecidos del riesgo de fractura para la predicción de la osteoporosis. Muchas otras patologías pueden también beneficiarse de las mediciones por ultrasonido.

En este capítulo se aplicará el QUS para caracterizar las trabéculas artificiales introducidas en el capítulo anterior, y de esta manera, evaluar su capacidad de reproducir el comportamiento del hueso natural. Para esto se utilizará un conjunto de muestras naturales y se obtendrán sus correspondientes artificiales miméticas. La caracterización ultrasónica de las muestras se realizará mediante el modelado de ensayos de transmisión con el programa de diferencias finitas en el dominio del tiempo (FDTD) SimSonic.

5.1 FUNDAMENTOS DE ULTRASONIDO

Análogamente a luz visible y ultravioleta, los términos sonido y ultrasonido son usados para describir la propagación de una perturbación mecánica en diferentes rangos de frecuencia. Ultrasonido corresponde a una onda mecánica propagando en frecuencias sobre el rango de audición humana (convencionalmente 20kHz). Las ondas de sonido y

ultrasonido propagan en fluidos (gases y líquidos) y sólidos provocando pequeños movimientos de las partículas del medio alrededor de su posición de equilibrio. Estas perturbaciones inducen un desplazamiento de las partículas que se transmite paso a paso a otras partes del medio. La propagación de la onda depende de las propiedades elásticas intrínsecas del medio, así como también de su densidad.

Los fluidos perfectos (no viscosos) soportan solamente ondas de compresión, las cuales son caracterizadas por cambios de densidad del medio en la dirección longitudinal o de propagación de la onda. Las ondas de compresión elásticas pueden también propagar en sólidos. Sin embargo, a diferencia de los fluidos, una deformación de corte producida en algún punto puede ser transmitida a capas adyacentes por la fuerte unión entre las partículas. Este mecanismo genera ondas transversales, también llamadas ondas de corte, para las cuales, en el caso de sólidos isotrópicos, el movimiento de la partícula es perpendicular a la dirección de propagación.

Los tejidos biológicos blandos son sólidos viscosos, donde tanto las ondas de compresión como las de corte pueden propagar. Sin embargo, en tejidos blandos las ondas de corte son despreciadas debido a que estas son altamente atenuadas a frecuencias ultrasónicas. No obstante, en tejidos duros como el hueso, tanto las ondas de compresión como las de corte deben ser consideradas¹⁸³.

5.1.1 Variables características

Las variables características que describen la propagación de una onda monocromática en el tiempo y el espacio son la frecuencia f o el periodo T y la longitud de onda λ dada por:

$$\lambda = \frac{SOS}{f} = SOS \cdot T, \quad (5.1)$$

Los dispositivos de diagnóstico por ultrasonido típicos emplean frecuencias en el rango $2 - 15 \text{ MHz}$. Sin embargo, debido a que la atenuación ultrasónica depende de la frecuencia y a que el hueso presenta altos valores de atenuación, los dispositivos clínicos para huesos usan frecuencias en el rango de 250 kHz a 1.25 MHz .

En el hueso cortical una velocidad de sonido típica de $4000 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ resulta en una longitud de onda de 16 mm a 250 kHz y de 4 mm a 1.0 MHz . Un valor representativo de la velocidad del sonido en el hueso trabecular es $1500 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, lo que resulta en una longitud de onda de 3.1 mm a 500 kHz ¹⁸³.

5.1.2 Velocidad del sonido

Se pueden distinguir dos velocidades del sonido fundamentalmente distintas. Por un lado, está la velocidad de fase, que corresponde a la velocidad de propagación de una única componente de la frecuencia de la onda periódica. Un determinado medio de propagación se dice que es dispersivo si la velocidad de fase es función de la frecuencia o la longitud de onda, que es el caso de todos los medios atenuantes. Esto quiere decir que las diferentes frecuencias contenidas en la señal no propagan a velocidad constante, lo que deriva de los principios de linealidad y causalidad¹⁸⁴. La segunda velocidad a considerar es la velocidad de grupo, la que corresponde a la velocidad con la que la energía o la información es transmitida en la dirección de propagación. En el caso de un medio dispersivo, la velocidad de grupo puede diferir de la velocidad de fase. Es importante tener en cuenta la dispersión de la velocidad ya que puede afectar la precisión de las mediciones de la velocidad del sonido^{185–188}.

5.1.3 Tensión

Cualquier tensión aplicada a un sólido puede ser expresada como una combinación de tensiones de compresión pura y corte puro. Si el sólido es anisotrópico la combinación de tensiones de compresión y corte puede ser descripta en términos del tensor de tensiones. En contraste, un fluido solamente soporta una tensión de compresión pura, que es llamada presión. Una onda de compresión propagando en un fluido o en un sólido isotrópico produce compresiones y expansiones, las que resultan en cambios de presión. El valor instantáneo de la presión total menos la presión ambiente es llamado presión acústica o simplemente presión del sonido.

Vamos a asumir en este trabajo que la tensión puede ser expresada de forma unidimensional y que, por lo tanto, las ondas son puramente longitudinales o puramente transversales. Esta estrategia permite una descripción más simple del fenómeno de propagación. La descripción adoptada para el medio isotrópico puede ser modificada para tener en cuenta la anisotropía del hueso.

5.1.4 Impedancia acústica

Durante la propagación de una onda acústica en un fluido, las partículas del medio son sometidas a desplazamientos alrededor de sus posiciones de equilibrio. La velocidad de estos desplazamientos es llamada velocidad acústica de la partícula y denotada por v . Por lo tanto, la velocidad de la partícula es la velocidad de su movimiento como consecuencia de la onda de sonido. Para ondas planas en un medio sin pérdidas (medio no atenuante), la presión del sonido p y la velocidad de la partícula v están relacionadas por:

$$p = \rho \cdot SOS \cdot v = Zv, \quad (5.2)$$

donde ρ es la densidad del medio en reposo, y $Z = \rho \cdot SOS$ es llamada impedancia acústica específica.

5.1.5 Intensidad acústica

La energía transportada en una onda ultrasónica es usualmente caracterizada por una intensidad acústica I definida como la energía transmitida por unidad de tiempo en la dirección normal al área considerada. En el campo de la medicina, la intensidad es medida en $W \cdot cm^{-2}$.

5.1.6 Velocidad del sonido en un medio homogéneo

En un régimen de propagación lineal (pequeñas perturbaciones o baja amplitud de onda) la velocidad del sonido es una característica del medio. Es independiente de la amplitud de la onda y puede ser determinada a partir del material y las propiedades geométricas del medio. Para tomar en cuenta las diferencias de la SOS en cada tipo de onda, se introducen el concepto generalizado de un módulo elástico efectivo M_e y una densidad efectiva ρ_e ¹⁸⁹. El módulo elástico efectivo está relacionado a las características elásticas y geométricas del medio, y determina la rigidez respecto a un dado tipo de onda. La densidad efectiva está relacionada a la inercia del medio de propagación. Siguiendo este concepto la SOS es expresada como:

$$SOS = \sqrt{\frac{M_e}{\rho_e}}. \quad (5.3)$$

5.2 PROPAGACIÓN ULTRASÓNICA EN HUESOS

Debido a su heterogeneidad y anisotropía, la propagación ultrasónica a través del hueso trabecular presenta ciertas particularidades. Tanto las propiedades mecánicas como la configuración estructural del hueso influyen las características de la onda. El análisis experimental de la propagación de ondas ultrasónicas en el hueso trabecular, permite identificar dos modos de ondas que propagan en la dirección paralela a la alineación de la red trabecular¹⁹⁰: las ondas rápida y lenta que corresponden a los movimientos en fase y fuera de fase entre el fluido y el sólido, respectivamente. A medida que el ángulo entre la onda ultrasónica y la orientación de la red trabecular se incrementa la amplitud de la onda lenta disminuye¹⁹⁰. Por lo tanto, para ángulos altos, la amplitud de la onda lenta es muy pequeña para ser detectada¹⁹⁰. Este fenómeno fue medido *in vitro* (Figura 5.1) en muestras de hueso trabecular bovinas¹⁹⁰⁻¹⁹⁶ y humanas¹⁹⁶⁻²⁰¹ obtenidas de diferentes sitios anatómicos (cuello femoral, cabeza femoral, epífisis distal del fémur, extremos proximales de la tibia).

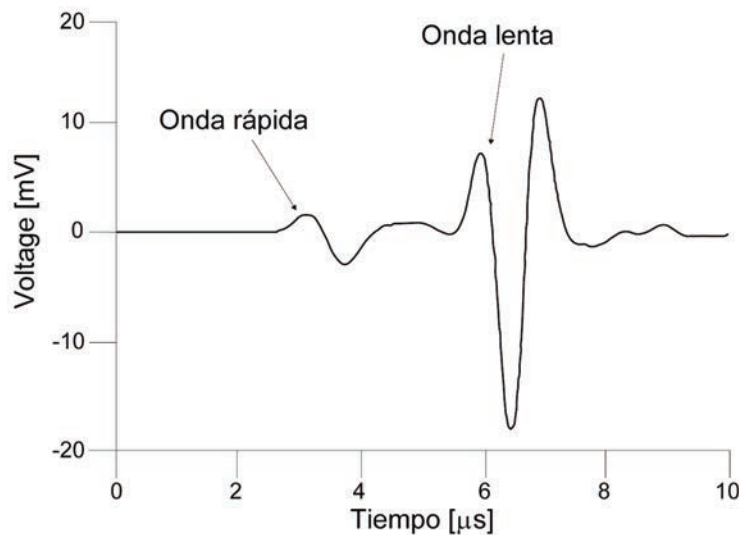


Figura 5.1. Onda rápida y onda lenta detectadas en un ensayo de transmisión sobre una muestra de hueso trabecular.

La influencia de la anisotropía en las condiciones de observación de las ondas de compresión fue confirmada por Haiat et al.²⁰² usando simulaciones tridimensionales de diferencias finitas en el dominio del tiempo para una dirección de propagación perpendicular a la orientación principal de las trabéculas y podría ser separada cuando estas dos direcciones son paralelas, para muestras con un alto grado de anisotropía.

La densidad puede también jugar un papel fundamental en la condición de observación de las dos ondas ya que tiene influencia sobre sus amplitudes relativas. Este comportamiento fue confirmado experimentalmente por Mizuno et al.²⁰¹.

Se demostró también que los modelos numéricos basados en el modelo de Biot pueden predecir la velocidad del sonido de las dos ondas presentado una buena correlación con los resultados experimentales²⁰³. Estos modelos muestran que la porosidad, la permeabilidad y la tortuosidad^{198,204} afectan el mecanismo de propagación de las ondas ultrasónicas *in vitro*.

5.3 CARACTERIZACIÓN DEL HUESO TRABECULAR MEDIANTE ULTRASONIDO

Las técnicas de caracterización ultrasónica del hueso pueden agruparse en dos categorías según la disposición de los transductores. Las técnicas de transmisión transversal utilizan un emisor y un receptor colocados en lados opuestos de la muestra para estimar la SOS y la BUA. Estas mediciones pueden realizarse *in vivo* (Figura 5.2(a)) o *in vitro* (Figura 5.2(b)). El otro grupo de técnicas utiliza ondas reflejadas, y por lo tanto el transmisor y el receptor son situados sobre el mismo lado de la muestra (Figura 5.3). Esta configuración es generalmente utilizada para realizar mediciones sobre la capa cortical en la diáfisis de huesos largos.

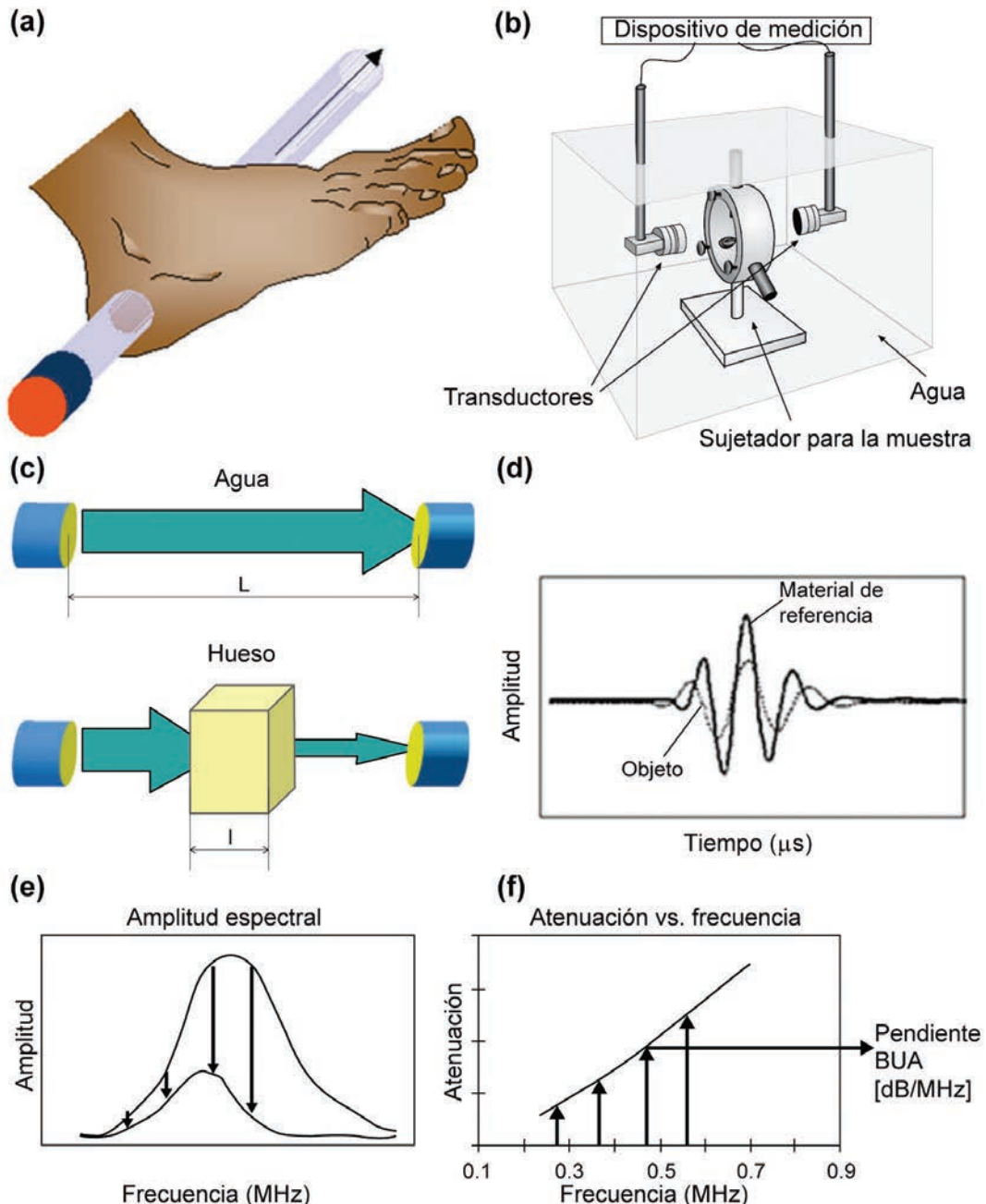


Figura 5.2. Principios de transmisión transversal. (a) ensayo realizado *in vivo* y (b) *in vitro*; (c) y (d) principio de sustitución, ejemplo de señales de radiofrecuencia medidas en agua (línea sólida) y a través del talón (línea punteada); (e) espectro de frecuencia de la señal de referencia (línea sólida) y de la señal transmitida a través del talón (línea punteada); (f) atenuación dependiente de la frecuencia.

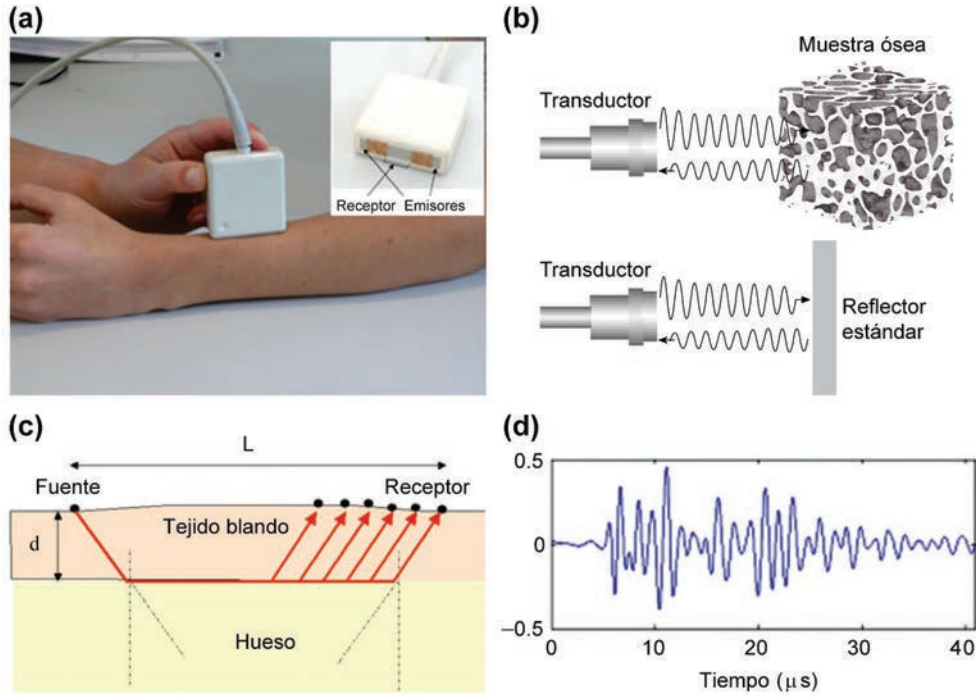


Figura 5.3. Transmisión axial en el antebrazo. **(a)** sonda ultrasónica para mediciones de transmisión axial bidireccional. En la esquina superior se muestra la cara frontal de la sonda, la cual presenta dos zonas de emisión colocadas en las extremidades de la sonda y una zona de recepción en el centro; **(b)** ensayo *in vitro* usando la técnica de sustitución; **(c)** principio de transmisión axial y adquisición de señal; **(d)** señal típica adquirida sobre el radio *in vivo*.

Este trabajo se concentra en la caracterización del hueso trabecular mediante ensayos de transmisión transversal *in vitro*. La técnica asume respuestas lineales tanto para el hueso como del sistema de medición y emplea el esquema de sustitución de la Figura 5.2(c), que involucra mediciones en un medio de referencia (típicamente agua) y para el sistema agua-muestra-agua. El espectro de frecuencias (Figura 5.2(e)) de la onda que propaga a través del agua es dado por:

$$A^{ref}(f) = A_0(f)U^{ref}(f), \quad (5.4)$$

donde $A_0(f)$ es la función de transferencia que describe el espectro de frecuencias de la señal de entrada y las funciones de transferencia de los transductores de transmisión y recepción y de los dispositivos, y

$$U^{ref}(f) = A_d^{ref}(f)e^{-2i\pi f \frac{L}{c_{ref}}}.$$

es la función de transferencia que caracteriza la propagación del pulso ultrasónico en el material de referencia. $A_d^{ref}(f)$ es la función de transferencia del efecto de difracción, L es la distancia entre el transmisor y el receptor y el término exponencial describe la propagación de una onda plana armónica de longitud de onda λ_{ref} ^{205–207}. Por lo tanto, la propagación depende de la frecuencia, las propiedades acústicas del medio y las propiedades geométricas de los transductores.

Luego de la medición inicial del medio de referencia, se realiza una segunda medición que incluye al hueso, es decir, la onda de ultrasonido propaga a través de un camino de

agua-hueso-agua (ver Figura 5.2(c)). Para este caso, el espectro de frecuencias de la onda recibida esta dado por:

$$A(f) = A_0(f)T(f)U(f), \quad (5.5)$$

donde $T(f)$ es el producto del coeficiente de transmisión por las interfaces entre el material de referencia y el hueso y

$$U(f) = A_d(f)e^{-2i\pi f\left(\frac{L-l}{c_{ref}} + \frac{l}{c(f)}\right)}e^{-\alpha(f)l}.$$

es la función de transferencia que caracteriza la propagación del pulso ultrasónico en el sistema agua-hueso-agua, donde $A_d(f)$ es la función de transferencia del efecto de difracción y el primer término exponencial describe la propagación de una onda armónica plana, siendo $c(f)$ el coeficiente de atenuación dependiente de la frecuencia de la muestra. El término $e^{-\alpha(f)l}$ representa la atenuación de la parte del esqueleto (o la muestra) de espesor l que reemplaza un espesor equivalente de material de referencia.

5.3.1 Cálculo de la BUA

El BUA es un indicador que se utiliza para medir la perdida de señal y se determina a partir de la atenuación del sistema agua-hueso-agua. La atenuación se define como

$$\hat{\alpha}(f)l = \ln \frac{|A^{ref}(f)|}{|A(f)|}, \quad (5.6)$$

donde $|x|$ representa el módulo de un número complejo x . Empleando las ecuaciones (5.4) y (5.5), la (5.6) puede ser reescrita como sigue:

$$\hat{\alpha}(f)l = \alpha(f)l + \ln \frac{|A_d^{ref}(f)|}{|A_d(f)|} - \ln|T(f)|, \quad (5.7)$$

En el rango de frecuencia usado para hacer mediciones en el hueso trabecular, la atenuación ultrasónica varia cuasi linealmente con la frecuencia (Figura 5.2(f)). De esta manera, la BUA se calcula como la pendiente de la regresión lineal para $\hat{\alpha}(f)l$ en un determinado rango de frecuencia.

5.3.2 Cálculo de la SOS

La SOS se asume independiente de la frecuencia y se calcula como la diferencia de las mediciones de tiempo de vuelo (TOF) de los dos ensayos de la Figura 5.2(c), los que están dados por

$$TOF^{ref} = \frac{L}{SOS_{ref}}, \quad (5.8)$$

y

$$TOF = \frac{L-l}{SOS_{ref}} + \frac{l}{SOS}, \quad (5.9)$$

para el material de referencia y para el sistema agua-hueso-agua, respectivamente. La diferencia entre la (5.8) y la (5.9) es

$$\Delta TOF = \frac{l}{SOS} - \frac{l}{SOS_{ref}}, \quad (5.10)$$

de donde se deduce

$$SOS = \frac{1}{\frac{1}{SOS_{ref}} + \frac{\Delta TOF}{l}}. \quad (5.11)$$

Se pueden adoptar distintos criterios para estimar el TOF a partir del registro de la evolución temporal de la intensidad de la señal como, por ejemplo, el tiempo de llegada, el tiempo del primer cruce por cero, o un umbral fijo sobre el frente de onda de la señal eléctrica recibida, ver Figura 5.4.

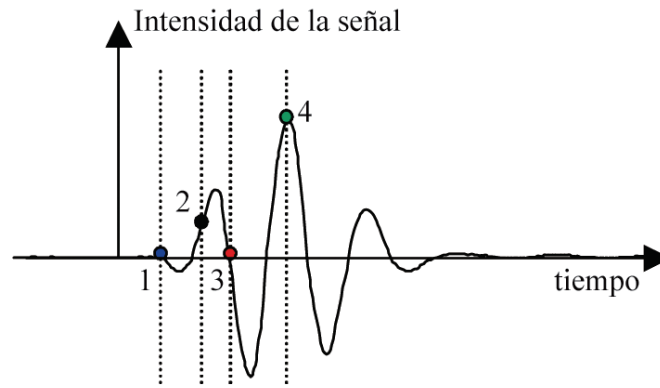


Figura 5.4. Diferentes criterios empleados para medir el tiempo de vuelo: (1) primera desviación aparente de la línea de base, (2) umbral fijo, (3) primer cruce por cero, (4) máximo.

5.4 MODELADO COMPUTACIONAL DE LOS ENSAYOS DE QUS

De forma similar a la homogenización de las propiedades elásticas en el Capítulo 3, la información de imágenes tomográficas de alta resolución puede combinarse con técnicas computacionales de alto desempeño para simular ensayos de QUS de muestras de hueso trabecular natural y artificial. El ensayo de transmisión *in vitro* la Figura 5.2(b) se idealiza según el esquema de la Figura 5.5(a). El modelo se resuelve mediante el software de FDTD SimSonic desarrollado por Bossy et al.²⁰⁸. En el Apéndice C se presenta una breve descripción de su formulación. El modelo consta de tres zonas: una zona central donde se coloca el modelo discretizado de la muestra y dos zonas laterales con agua ubicadas en los extremos de la dirección de propagación de la onda. Estas zonas sirven para acoplar la muestra con el emisor y el receptor.

La estrategia de modelado sigue la publicación de Haïat et al.²⁰² y una parte sustancial del trabajo se desarrolló bajo la supervisión del Dr. Haïat durante una estadía en el Laboratorio de Análisis y Simulación Multiescala (MSME) de la Universidad de Paris Este en el marco del proyecto de colaboración CONICET-CNRS “Modeling and Simulation in Multidisciplinary Engineering”.

Las muestras analizadas son las que se detallan en la Sección 5.5. Los modelos se construyen a partir de las ROI de las muestras, cuyas dimensiones se dan en la Tabla 5.2. En el caso de las muestras naturales se utilizan dos ROI en la dirección de propagación, mientras que para las muestras artificiales se colocan tantas ROI como sean

necesarias para que la onda quede contenida dentro del modelo. El espesor de la capa de agua es de 0.3 mm.

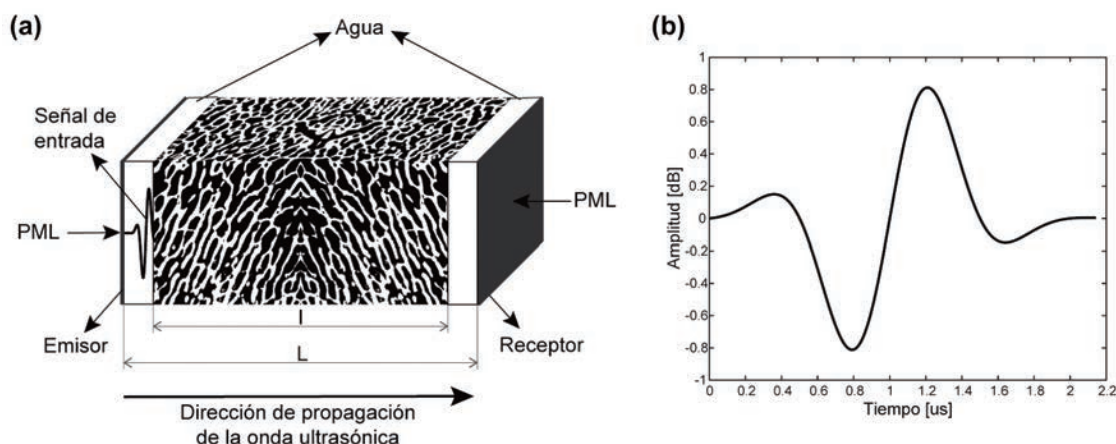


Figura 5.5. (a) Modelo de propagación de ultrasonido realizado con el software SimSonic. (b) Señal de entrada utilizada en el emisor.

Los parámetros de la simulación y condiciones de contorno se especifican como sigue:

Discretización espacial y temporal

Grid Step: Es el valor del paso espacial h , expresado en mm. El paso normalmente empleado en simulaciones sobre hueso trabecular es de 0.03 mm^{100,202,209,210}. En este trabajo se decidió utilizar un paso de 0.02 mm con el objetivo de tener mayor precisión en los resultados. Para las muestras artificiales se seleccionó un paso de 0.01 mm, de acuerdo al criterio que se describe en el Apéndice E. Con estos tamaños de discretización resultaron modelos de entre $N_1 \times N_2 \times N_3 = 52 \times 1022 \times 77$ y $1083 \times 309 \times 292$ elementos para las muestras artificiales y de entre $N_1 \times N_2 \times N_3 = 169 \times 135 \times 722$ y $399 \times 256 \times 636$ elementos para las muestras naturales.

Time Step: Es el valor del paso temporal Δt , determinado mediante la ecuación:

$$\Delta t = 0.99 \times \frac{h}{\sqrt{3} \cdot 4}. \quad (5.12)$$

Simulation Length: Es la duración de la propagación simulada, expresada en μs . Este valor depende de cada modelo.

Geometría de la muestra y propiedades del material

La geometría del modelo se define en un archivo que contiene $N_1 \times N_2 \times N_3$ valores enteros, que indican el material del elemento. Estos arreglos se construyen a partir de las micro-TC de forma análoga a los modelos de FFT. Para cada material se indica la densidad y las 9 componentes significativas de la matriz elástica. Las propiedades utilizadas se reportan en la Tabla 5.1, las cuales fueron provistas por el Laboratorio de

Material	Densidad	C_{11}, C_{22}, C_{33}	C_{12}, C_{23}, C_{31}	C_{44}, C_{55}, C_{66}
Tejido trabecular	1.85	29.60	17.61	5.99
Agua	1.00	2.25	2.25	0

Tabla 5.1. Propiedades del tejido trabecular y la médula ósea empleados para los modelos de

Análisis y Simulación Multiescala (MSME) de la Universidad de Paris Este. La fase hueca de las microestructuras se considera completamente ocupada por agua.

Condiciones de contorno

Las condiciones de contorno se definen como se muestra en la Figura 5.5(a). En la dirección de propagación de la onda se colocan capas PML que evitan la reflexión de cualquier onda incidente. El resto de las fronteras se definen como “espejos simétricos”, que modelan un problema infinito en las direcciones perpendiculares a la de propagación de la onda.

Para especificar las PML se dan su espesor y eficiencia.

PML Thickness (0.3 mm): Es la dimensión de la capa en la dirección normal a la frontera, expresada en mm.

PML Efficiency (80 dB): Es la eficiencia requerida de la capa, expresada en dB. Un valor de 80 dB implica que la onda reflejada por la capa debe ser 80 dB menor que la amplitud de la onda incidente, en el caso de incidencia normal.

Emisor

El emisor se modela mediante un arreglo plano de fuentes colocadas sobre la cara externa de la zona de agua. En este trabajo se definieron tres arreglos iguales de emisores, correspondientes a σ_{11} , σ_{22} y σ_{33} , para obtener una onda de compresión. Cada uno de ellos emite una señal de 1 MHz^{100,202,209} como la mostrada en la Figura 5.5(b) distribuida uniformemente sobre la cara transversal a la dirección de propagación de la muestra.

Receptor

Así como las fuentes, los receptores se disponen en arreglos con una geometría plana. En este trabajo se definieron seis arreglos de receptores, correspondientes a σ_{11} , σ_{22} , σ_{33} , v_1 , v_2 y v_3 .

5.5 MUESTRAS

5.5.1 Muestras naturales

Se estudiaron 23 muestras de hueso femoral bovino, que fueron provistas por el Laboratorio de Análisis y Simulación Multiescala (MSME) de la Universidad de Paris Este. Las muestras fueron escaneadas usando micro-TC con una resolución de 17.7 μm . Los datos geométricos de las muestras obtenidos mediante el software BoneJ⁷⁰ se muestran en Tabla 5.2. La homogenización del comportamiento elástico de las muestras fue realizada según el procedimiento del Capítulo 3, con las propiedades del hueso trabecular de la Tabla 5.1. La Tabla 5.3 muestra la descomposición del tensor de rigidez de cada muestra en sus componentes simétricas y sus correspondientes porcentajes de ortotropía. Los rangos observados para cada una de las fracciones de las clases de simetría están dentro de lo obtenido para las muestras humanas de Kabel te al.^{108,109} exploradas en el capítulo anterior.

La comparación de la respuesta ultrasónica de las muestras naturales y artificiales se realizará para las direcciones de ortotropía. Para esto, las imágenes de las muestras naturales fueron rotadas tal que las direcciones de propagación de la onda ultrasónica (ver Figura 5.5(a)) coincidan con las direcciones principales de ortotropía. El procedimiento para rotar las imágenes se describe en el Apéndice D.

Muestra	ROI [mm]	BV/TV	$t[\mu m]$	$s[\mu m]$	$t/(t + s)$
1	9.4×9.2×7.5	0.13	128	715	0.15
2	9.2×9.9×10.2	0.13	137	801	0.15
3	9.8×9.8×8.6	0.19	151	609	0.20
4	8.2×9.8×5.8	0.20	198	800	0.20
5	8.5×9.6×9.4	0.20	220	885	0.20
6	9.4×8.4×8.6	0.20	180	757	0.19
7	9.7×8.0×7.6	0.20	178	671	0.21
8	9.0×9.9×9.5	0.21	145	573	0.20
9	10.1×9.8×9.8	0.22	166	581	0.22
10	9.9×10.1×7.7	0.22	134	588	0.19
11	9.9×9.5×8.9	0.23	238	838	0.22
12	9.8×9.8×7.6	0.23	155	622	0.20
13	9.6×9.7×7.8	0.25	157	491	0.24
14	8.7×9.0×8.3	0.27	160	457	0.26
15	7.8×12.2×10.4	0.30	180	621	0.22
16	8.3×9.4×9.8	0.30	222	613	0.27
17	9.4×9.4×7.9	0.32	145	377	0.28
18	10.2×8.9×7.6	0.38	241	471	0.34
19	9.9×9.3×7.3	0.39	267	589	0.31
20	9.4×9.9×8.9	0.42	192	389	0.33
21	10.0×10.0×8.5	0.42	252	500	0.33
22	10.0×9.9×7.7	0.44	274	525	0.34
23	9.8×8.7×9.5	0.45	266	459	0.37

Tabla 5.2. Caracterización geométrica de las muestras naturales.

5.5.2 Muestras artificiales

Con el objetivo de obtener las microestructuras artificiales que mimeticen el comportamiento mecánico de las muestras naturales disponibles se utilizó el procedimiento mostrado en la Sección 4.3 del capítulo anterior. En la Tabla 5.3 se muestra el valor final de la función objetivo \mathcal{R}_{final} y las descomposiciones en las clases de simetría para las muestras artificiales obtenidas. Se puede ver que para 20 de las 23 de las muestras se alcanzó un valor $\mathcal{R}_{final} < 0.01$. También se muestran en la Tabla 5.3 los errores sobre las clases de simetría determinados según la ecuación (4.14); los errores promedio son $\overline{e_{c_{iso}}} = 0.06$, $\overline{e_{c_{hex}}} = 0.04$, $\overline{e_{c_{tet}}} = 0.26$ y $\overline{e_{c_{ort}}} = 0.04$. Al igual que en las muestras analizadas en el capítulo anterior, se determinó el factor de escala para el módulo de elasticidad E'/E para obtener $e_{||C||} = 0$, el cual se reporta en la Tabla 5.3. El factor de escala promedio para el módulo de Young fue $\overline{E'/E} = 0.58$ (valor similar al de las muestras en la Sección 4.4), siendo su mínimo $E'/E = 0.22$ para $BV/TV = 0.03$ y su máximo $E'/E = 0.86$ para $BV/TV = 0.39$.

Muestra	Muestra Objetivo							Muestra Artificial					Errores				
	C_{iso}	C_{hex}	C_{tet}	C_{orth}	C_{mon}	C_{tri}	Ortotropía (%)	\mathcal{R}_{final}	C_{iso}	C_{hex}	C_{tet}	C_{orth}	E' / E	$e_{C_{iso}}$	$e_{C_{hex}}$	$e_{C_{tet}}$	$e_{C_{ort}}$
1	0.47	0.43	0.00	0.01	0.01	0.08	91	0.00	0.51	0.47	0.00	0.02	0.22	0.07	0.22	0.01	0.01
2	0.70	0.13	0.01	0.04	0.02	0.11	87	0.01	0.80	0.15	0.00	0.05	0.38	0.17	0.11	-1.45	0.07
3	0.62	0.13	0.00	0.12	0.01	0.12	87	0.00	0.71	0.15	0.00	0.14	0.51	0.14	0.10	0.28	0.16
4	0.59	0.22	0.00	0.10	0.03	0.07	91	0.00	0.64	0.25	0.00	0.10	0.48	0.09	0.12	0.49	0.08
5	0.37	0.31	0.02	0.27	0.01	0.04	96	0.09	0.45	0.27	0.01	0.27	0.36	0.13	-0.22	-1.93	0.04
6	0.49	0.26	0.00	0.22	0.00	0.02	98	0.00	0.50	0.26	0.01	0.23	0.43	0.02	0.03	1.12	0.03
7	0.50	0.35	0.00	0.06	0.01	0.08	91	0.00	0.55	0.39	0.00	0.07	0.38	0.07	0.18	-0.23	0.06
8	0.79	0.09	0.00	0.07	0.01	0.04	95	0.00	0.83	0.09	0.00	0.08	0.61	0.06	0.02	0.16	0.03
9	0.55	0.13	0.00	0.22	0.00	0.09	91	0.01	0.61	0.14	0.01	0.24	0.41	0.09	0.04	0.58	0.20
10	0.71	0.08	0.01	0.16	0.00	0.04	96	0.02	0.73	0.10	0.00	0.17	0.61	0.03	0.11	-1.55	0.10
11	0.50	0.11	0.02	0.34	0.01	0.02	97	0.01	0.51	0.11	0.03	0.35	0.48	0.02	0.01	2.86	0.07
12	0.62	0.24	0.00	0.09	0.00	0.04	96	0.00	0.65	0.25	0.00	0.10	0.63	0.04	0.05	0.03	0.04
13	0.67	0.10	0.00	0.14	0.00	0.08	92	0.00	0.73	0.11	0.00	0.15	0.61	0.10	0.05	-0.48	0.12
14	0.57	0.30	0.00	0.10	0.01	0.02	98	0.00	0.59	0.31	0.00	0.10	0.56	0.02	0.04	0.54	0.02
15	0.77	0.20	0.00	0.00	0.00	0.02	98	0.00	0.79	0.20	0.00	0.00	0.81	0.03	0.03	-0.49	0.01
16	0.66	0.14	0.00	0.17	0.00	0.02	98	0.00	0.68	0.14	0.00	0.18	0.67	0.02	0.02	-0.26	0.04
17	0.75	0.16	0.00	0.05	0.01	0.03	96	0.00	0.79	0.16	0.00	0.05	0.70	0.05	0.03	0.54	0.01
18	0.50	0.23	0.01	0.25	0.01	0.01	99	0.06	0.55	0.21	0.02	0.22	0.52	0.07	-0.09	2.86	-0.24
19	0.86	0.11	0.00	0.00	0.00	0.02	98	0.00	0.88	0.12	0.00	0.00	0.86	0.03	0.01	-0.29	0.00
20	0.71	0.21	0.00	0.06	0.01	0.01	98	0.01	0.72	0.21	0.01	0.06	0.74	0.02	0.00	1.44	-0.01
21	0.80	0.14	0.00	0.03	0.01	0.02	98	0.00	0.82	0.15	0.00	0.03	0.76	0.03	0.02	0.35	0.00
22	0.84	0.09	0.00	0.05	0.00	0.01	99	0.00	0.85	0.09	0.00	0.05	0.83	0.01	0.00	0.83	-0.01
23	0.80	0.13	0.00	0.05	0.01	0.02	98	0.00	0.82	0.13	0.00	0.05	0.75	0.03	0.01	0.55	0.00

Tabla 5.3. Caracterización mecánica de las muestras naturales y resultados de la optimización realizada para obtener las muestras artificiales miméticas.

El análisis ultrasónico de las muestras artificiales requiere que estas sean “construidas” con dimensiones físicas coherentes con las muestras naturales. El criterio propuesto en este trabajo es dar a las muestras artificiales dimensiones tal que su espaciado intertrabecular sea el mismo que el de las muestras naturales. El espaciado intertrabecular de las muestras artificiales fue determinado con el BoneJ al igual que para las muestras naturales.

El ensayo de propagación ultrasónica fue modelado para las tres direcciones principales de ortotropía de las 23 muestras naturales y sus correspondientes artificiales, lo que representa un total de 276 simulaciones. Para estas simulaciones se utilizó el clúster TUPAC perteneciente a CSC-CONICET, que cuenta con 64 nodos Dell PowerEdge C6145 equipados con cuatro procesadores AMD Opteron 6276s y 128GB de RAM. El tiempo de cómputo promedio por simulación fue de 3 horas para las muestras naturales y de 2 horas para las artificiales.

5.6 RESULTADOS

En las Figura 5.6 y Figura 5.7 se pueden ver las mediciones de los receptores de tensión y velocidad cuando la onda de ultrasonido atraviesa el medio de referencia y cuando

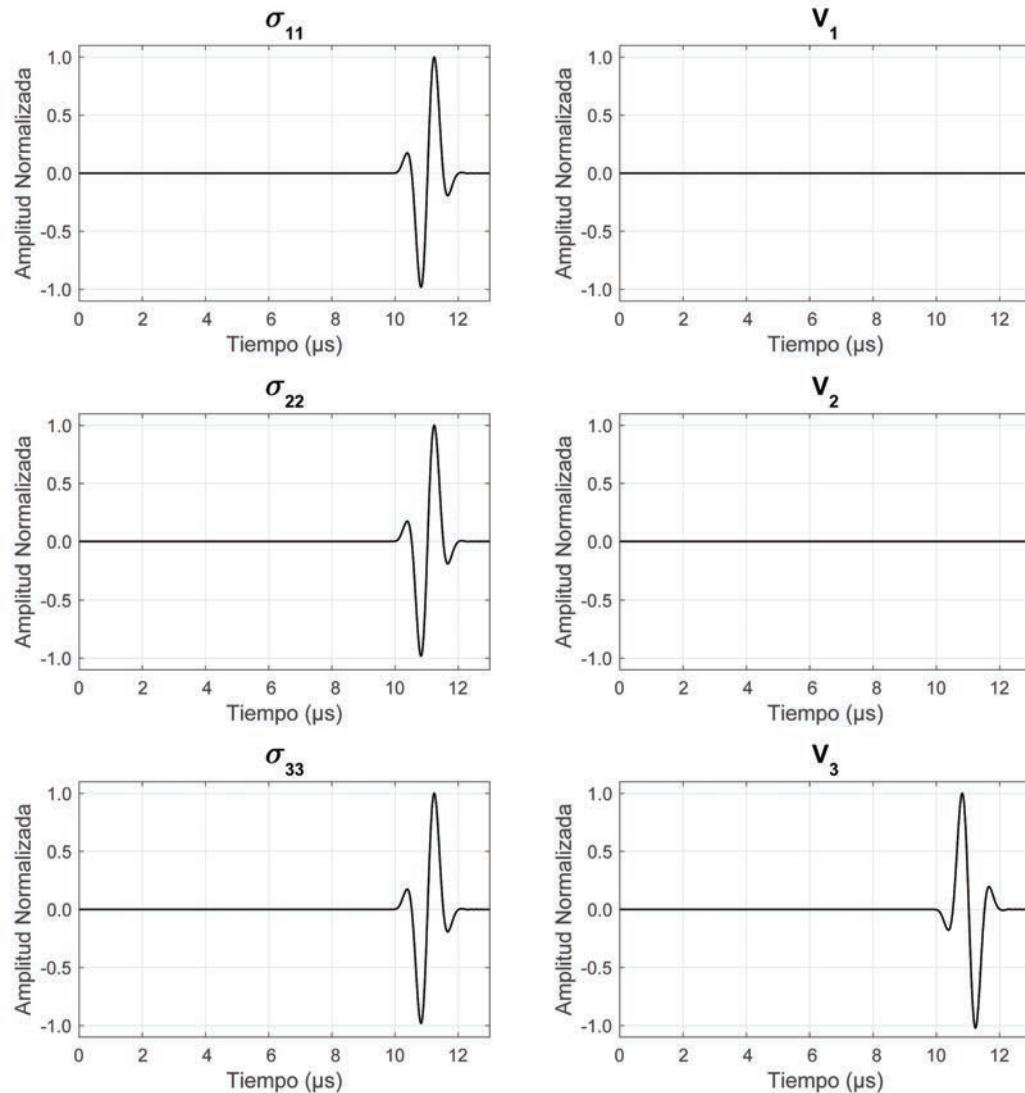


Figura 5.6. Señales de referencia para la muestra natural 1.

atraviesa la muestra natural 1, respectivamente, para la dirección de máxima rigidez. Debido a que las muestras restantes presentan comportamientos similares, solo se presentan las mediciones para la muestra 1. En todos los casos la amplitud fue normalizada empleando el valor pico de la señal de entrada de la Figura 5.5(b). En estas imágenes es posible observar que la onda que atravesó el medio de referencia no resultó atenuada, mientras que cuando atravesó la muestra se vio fuertemente atenuada. En las Figura 5.8 y Figura 5.9 se observan las mediciones análogas para la muestra artificial 1. Como se esperaba la onda en el medio de referencia es idéntica a la de la muestra natural, siendo su única diferencia el eje temporal que refleja el efecto de la distinta longitud de las muestras. Por su parte, cuando la onda atraviesa la muestra artificial no resulta tan atenuada como en el caso de la natural. Además, esta onda presenta altos niveles de ruido, es decir, hay un efecto marcado de las ondas reflejándose en las superficies de las trabéculas que enmascaran a la onda emitida y no permiten identificarla fácilmente.

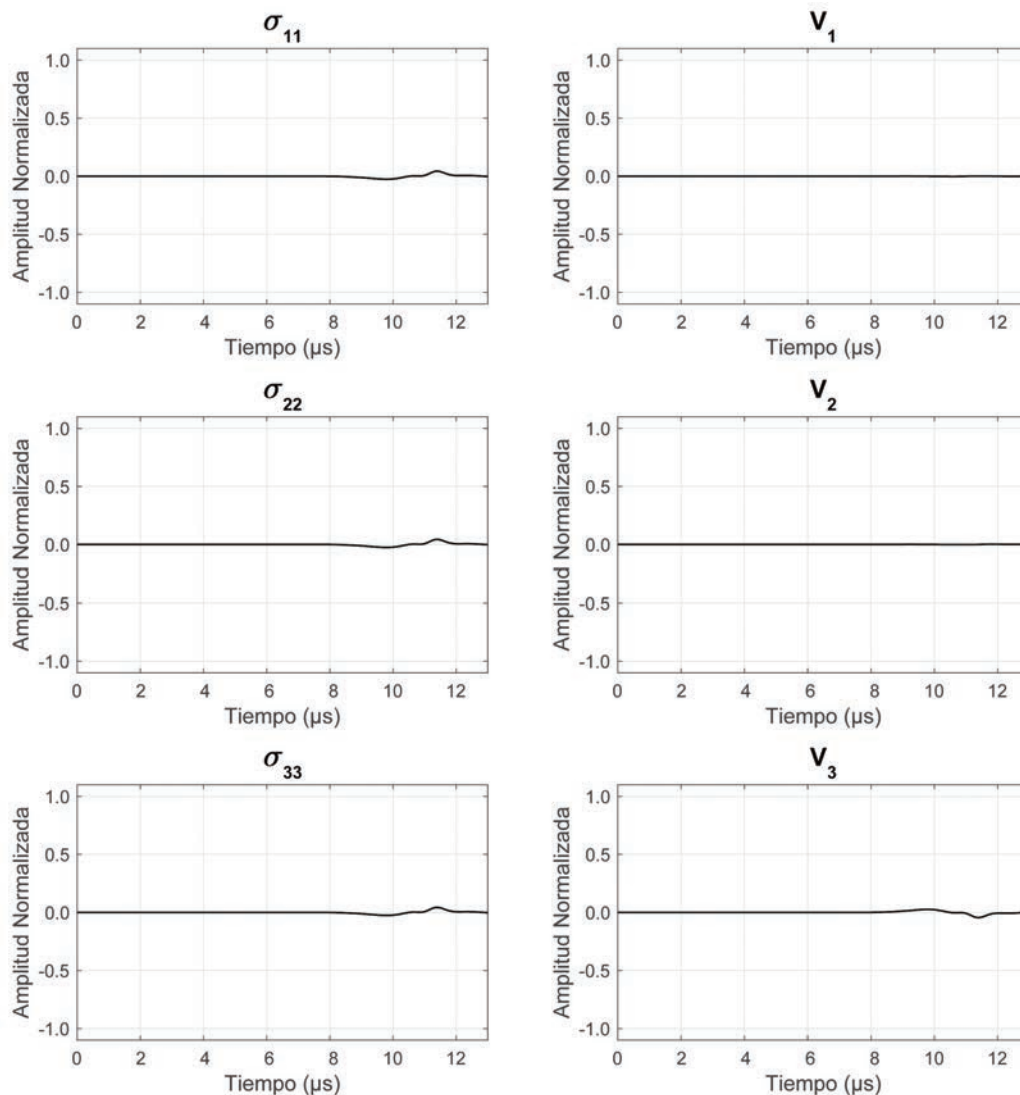


Figura 5.7. Señales obtenidas en los receptores luego de atravesar la muestra natural 1.

En la Figura 5.10 se presentan las señales medidas en el receptor σ_{33} para las muestras 1, 3, 18 y 23. Nótese que en estos gráficos se ha superpuesto la señal de referencia y la respuesta de la muestra. Se seleccionaron estas muestras ya que son representativas del conjunto en términos de fracción volumétrica y porcentaje de ortotropía. Para calcular la

velocidad del sonido se estimó el tiempo de vuelo tomando el primer cruce por cero de las ondas (ver Sección 5.3.2), el cual se indica con cruces en la Figura 5.10. La Tabla 5.4 reporta la SOS calculada para todas las muestras en las tres direcciones principales de anisotropía.

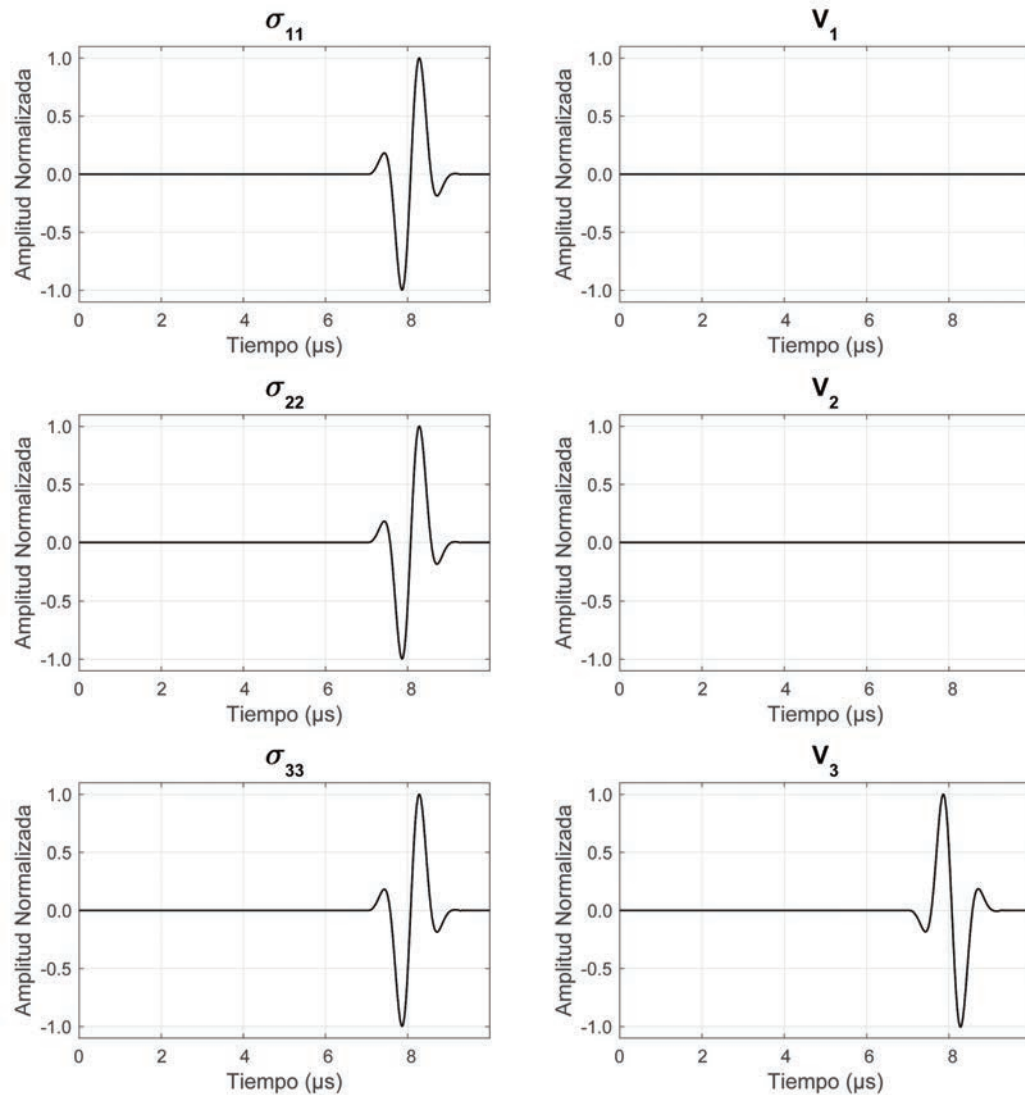


Figura 5.8. Señales de referencia para la muestra artificial 1.

El cálculo de la BUA se realizó mediante el procedimiento descrito en la Sección 5.3.1. La Figura 5.11 y la Figura 5.12 muestran el análisis espectral y la atenuación para las muestras 1, 3, 18 y 23 naturales y sus correspondientes artificiales, respectivamente. La regresión lineal para determinar la pendiente de la curva de atenuación se realizó entre 0.2 y 1.1 MHz. Cuando la curva presentaba un quiebre a una frecuencia más baja, como en la muestra 2 (Figura 5.11), el BUA se determinó en la sección lineal de la curva. Los valores de la BUA de las muestras naturales se reportan en la Tabla 5.4. Estos valores están comprendidos en el intervalo $0.71 \leq \text{BUA} \leq 76.28$, lo que se encuentra en el rango de valores reportados en la bibliografía $2 \leq \text{BUA} \leq 80$ ^{183,206,211}.

Se puede observar que sus amplitudes espectrales de las muestras artificiales son mayores que para las correspondientes muestras naturales. Esto se atribuye a la superposición de las ondas rápida y lenta, tal que la amplitud medida es una suma de

ambas. Además, las curvas de atenuación de las trabéculas artificiales no presentan una relación lineal entre la amplitud y el tiempo en la zona de cálculo (0.2 a 1.1 MHz), lo que impide determinar la BUA. Este comportamiento se atribuye al efecto dispersivo de la microestructura periódica, responsable del alto nivel de ruido.

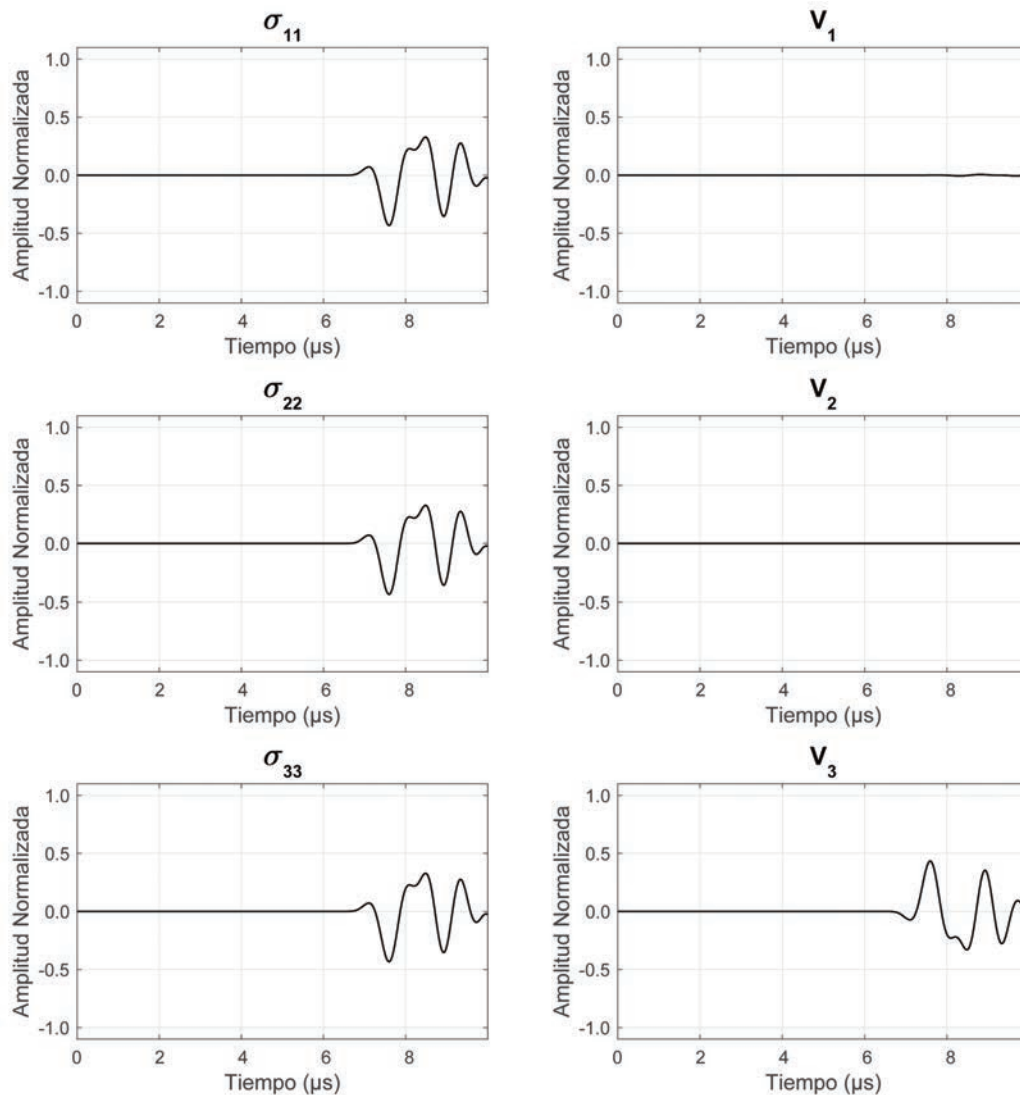


Figura 5.9. Señales obtenidas en los receptores luego de atravesar la muestra artificial 1.

Los valores de la SOS para las muestras naturales y sus artificiales miméticas se reportan en la Tabla 5.4, y están graficados en las Figura 5.13 y Figura 5.14, respectivamente. Las direcciones mostradas corresponden a las principales de ortotropía y están ordenadas tal que la dirección 1 se corresponde con la mayor rigidez y la 3 con la menor. Se puede ver que, tanto para las muestras naturales como para las artificiales, la SOS no es siempre mayor en la dirección de mayor rigidez, como ocurriría en un material homogéneo (ver Sección 5.1.6). También se puede notar que las muestras artificiales presentan menores diferencias entre las diferentes direcciones; en promedio la máxima velocidad es un 24% mayor que la mínima, mientras que en las naturales esta diferencia es del 35%. Para ambos grupos de muestras la SOS aumenta con la BV/TV , siendo este comportamiento más evidente para las muestras artificiales.

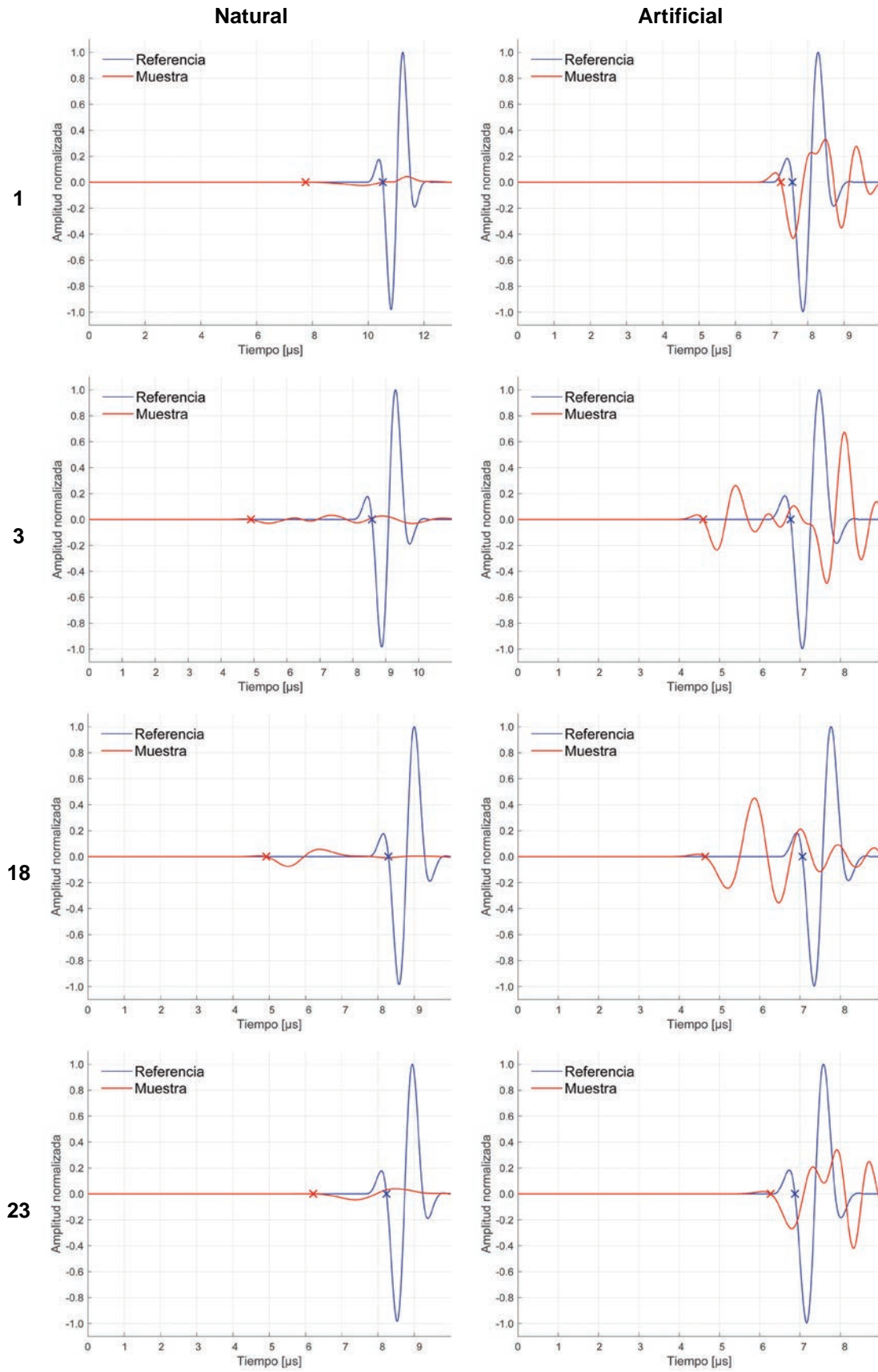


Figura 5.10. Señales obtenidas en el receptor σ_{33} para las muestras naturales 1, 3, 18 y 23 y sus correspondientes artificiales.

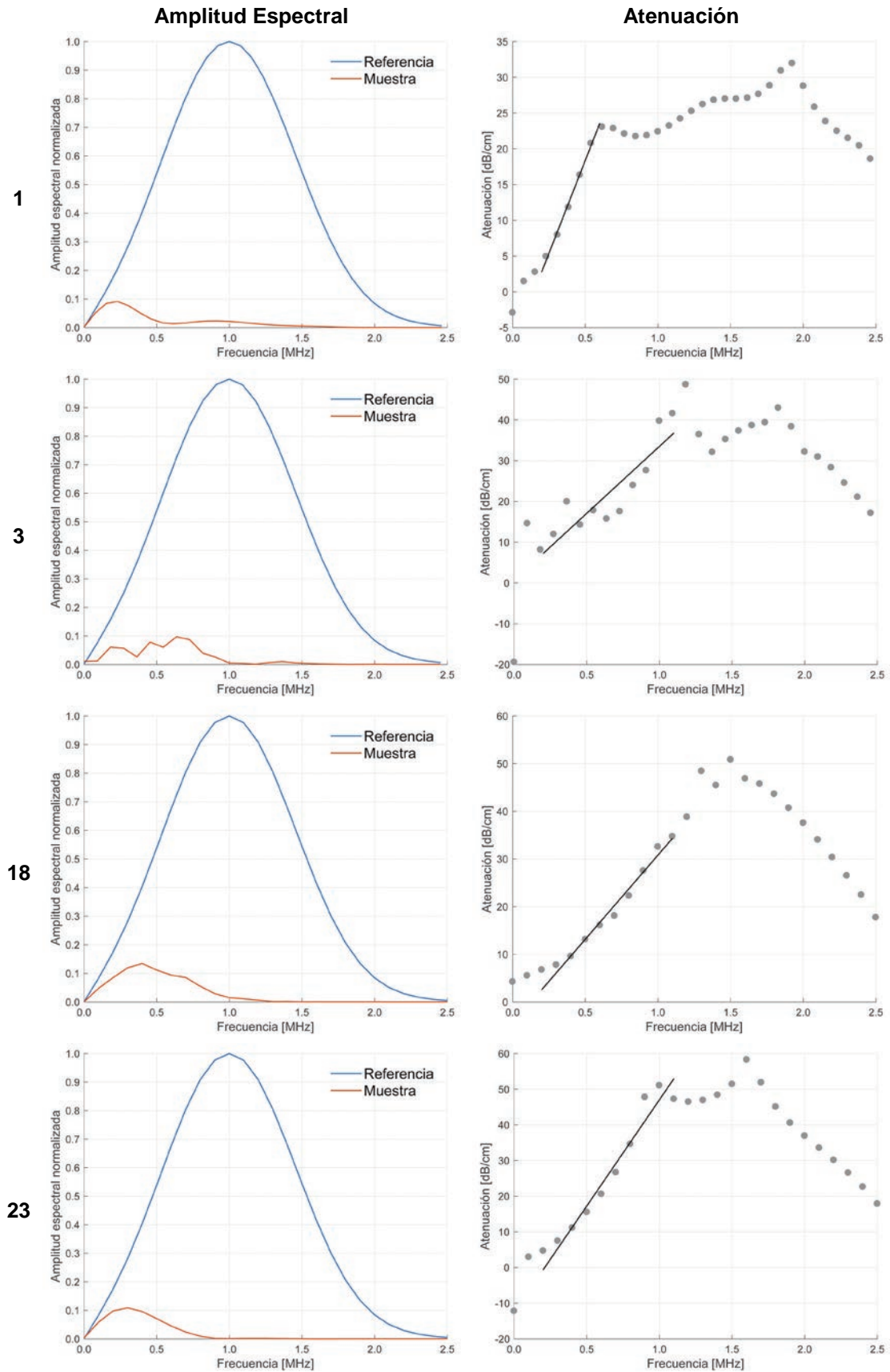


Figura 5.11. Análisis espectral de las muestras naturales 1, 3, 18 y 23. Se muestran el espectro de frecuencia de la señal de referencia (azul) y de la señal transmitida a través de la muestra (rojo) y la atenuación dependiente de la frecuencia.

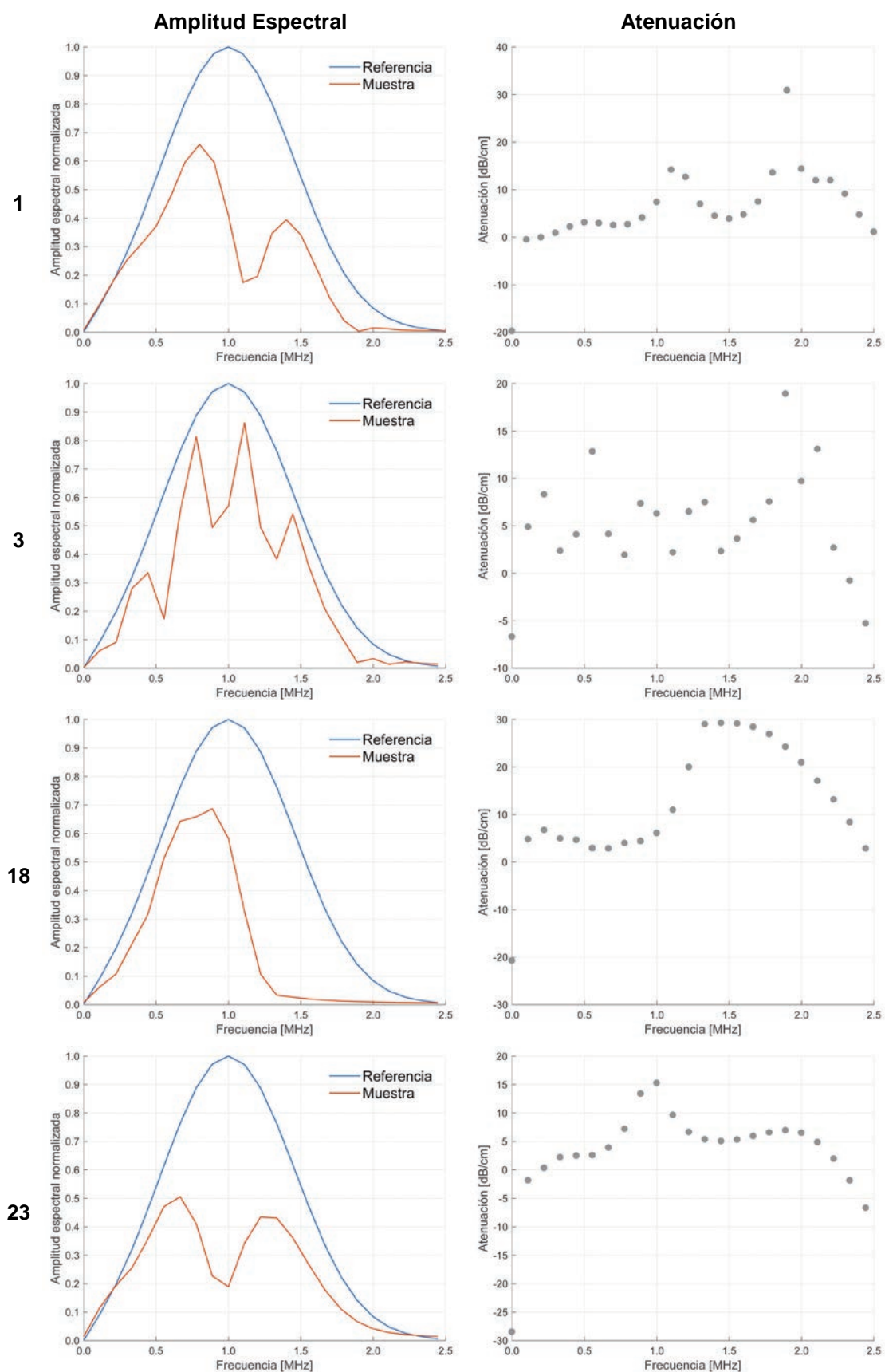


Figura 5.12. Análisis espectral de las muestras artificiales 1, 3, 18 y 23. Se muestran el espectro de frecuencia de la señal de referencia (azul) y de la señal transmitida a través de la muestra (rojo) y la atenuación dependiente de la frecuencia.

Muestra	Dirección	SOS_{Nat} ($m \cdot s^{-1}$)	SOS_{Art} ($m \cdot s^{-1}$)	Diferencia %	BUA_{Nat} ($dB \cdot cm^{-1} \cdot MHz^{-1}$)
1	1	1.58	1.53	-3.10	27.38
	2	1.67	1.51	-9.94	18.50
	3	2.07	1.57	-24.20	30.81
2	1	1.77	1.54	-13.03	10.14
	2	1.67	1.64	-1.63	17.56
	3	1.95	1.59	-18.49	6.70
3	1	1.61	1.57	-2.46	37.68
	2	2.04	1.74	-14.69	31.43
	3	2.03	1.66	-18.43	61.38
4	1	1.96	1.82	-7.22	41.31
	2	1.73	1.58	-9.15	38.86
	3	2.26	1.76	-22.31	37.23
5	1	2.54	1.77	-30.16	44.70
	2	1.74	1.56	-10.09	25.73
	3	2.59	1.95	-24.68	36.99
6	1	1.82	1.82	-0.26	54.65
	2	1.81	1.57	-13.37	27.38
	3	2.32	1.96	-15.45	58.75
7	1	1.65	1.72	4.01	32.62
	2	2.07	1.56	-24.69	32.43
	3	2.31	1.87	-19.04	23.65
8	1	2.41	1.59	-33.96	50.00
	2	1.61	1.88	16.70	15.73
	3	1.94	1.70	-12.27	56.99
9	1	1.70	1.85	9.14	43.14
	2	1.94	1.58	-18.84	28.15
	3	2.16	1.91	-11.71	40.98
10	1	2.16	1.62	-25.00	53.95
	2	1.74	1.89	8.50	35.14
	3	2.13	1.79	-15.97	47.41
11	1	2.49	2.07	-16.56	36.10
	2	1.84	1.65	-10.47	29.59
	3	2.55	1.81	-29.05	16.85
12	1	2.23	1.98	-11.01	29.39
	2	1.70	1.59	-6.55	12.82
	3	2.35	1.90	-18.89	47.48

Tabla 5.4. SOS y BUA obtenidos para todas las muestras en las direcciones principales de anisotropía.

Muestra	Dirección	SOS_{Nat} ($m \cdot s^{-1}$)	SOS_{Art} ($m \cdot s^{-1}$)	Diferencia %	BUA_{Nat} ($dB \cdot cm^{-1} \cdot MHz^{-1}$)
13	1	2.33	1.62	-30.52	36.31
	2	1.65	1.89	14.41	41.93
	3	2.17	1.78	-17.75	51.22
14	1	1.92	1.94	1.26	49.21
	2	1.87	1.59	-15.09	26.19
	3	2.32	2.12	-8.73	15.47
15	1	2.39	2.24	-6.12	0.71
	2	1.81	1.66	-8.10	32.47
	3	2.41	1.99	-17.31	8.26
16	1	2.66	1.70	-35.92	38.38
	2	1.73	2.06	18.99	40.12
	3	2.49	2.11	-15.11	38.80
17	1	2.17	1.63	-24.89	38.29
	2	1.84	2.05	11.08	26.34
	3	2.23	1.88	-15.43	64.23
18	1	2.73	2.13	-21.98	19.40
	2	1.75	1.65	-5.46	53.30
	3	2.75	2.29	-16.53	32.36
19	1	2.13	2.43	14.39	14.37
	2	2.29	1.77	-22.74	50.21
	3	2.46	2.11	-14.05	76.28
20	1	2.46	2.37	-3.61	25.76
	2	1.91	1.72	-9.57	46.60
	3	2.66	2.43	-8.63	47.09
21	1	2.46	1.80	-26.95	42.10
	2	1.99	2.36	18.72	42.09
	3	2.53	2.27	-9.99	48.41
22	1	2.93	1.92	-34.55	44.84
	2	1.96	2.51	28.16	35.18
	3	2.69	2.38	-11.67	43.57
23	1	2.70	2.47	-8.74	3.94
	2	1.96	1.88	-4.08	39.13
	3	2.64	2.37	-10.25	7.74

Tabla 5.4 (continuación). SOS y BUA obtenidos para todas las muestras en las direcciones principales de anisotropía.

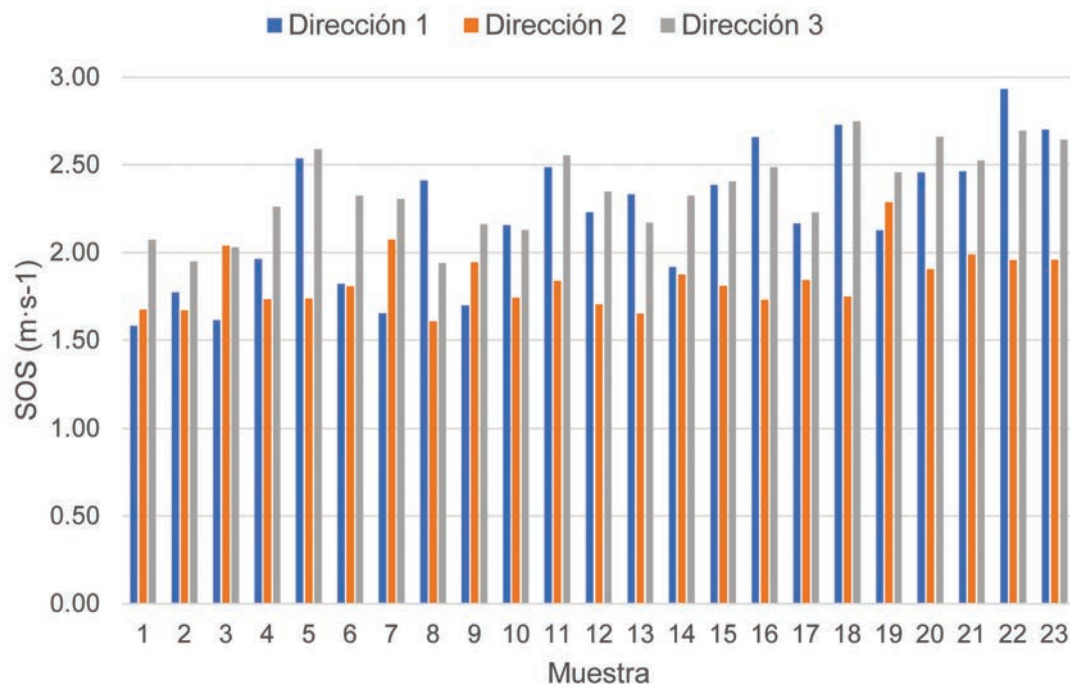


Figura 5.13. SOS de las muestras naturales en las direcciones principales de anisotropía. Las muestras están ordenadas en secuencia creciente con el BV/TV .

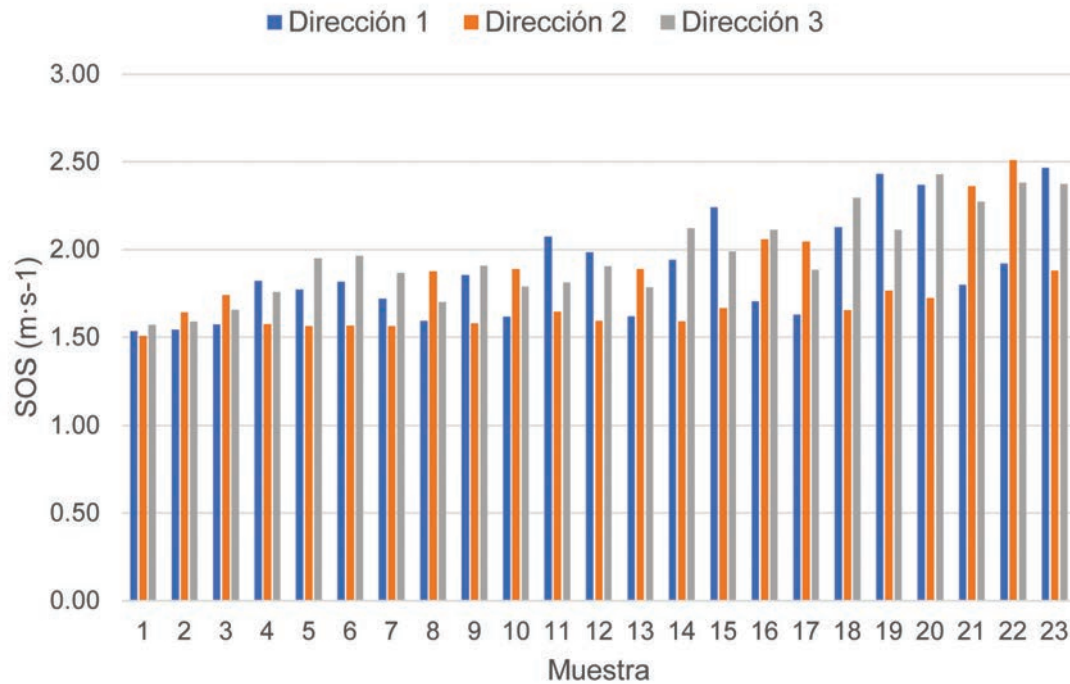


Figura 5.14. SOS de las muestras artificiales en las direcciones principales de anisotropía. Las muestras están ordenadas en secuencia creciente con el BV/TV .

La Figura 5.15 muestra las diferencias entre las velocidades del sonido de las muestras naturales y sus correspondientes artificiales. Se puede ver que, en la gran mayoría de los casos, la SOS de las muestras naturales es mayor que para las artificiales. Las diferencias promedio son $13.09 \pm 6.72\%$, $15.86 \pm 12.09\%$ y $16.35 \pm 5.30\%$ para las direcciones 1, 2 y 3, respectivamente, con un máximo de 36%. Se encuentra que las muestras artificiales tienden, en la mayor parte de los casos, a subestimar la SOS; la SOS de las muestras artificiales resulta menor a la de las muestras naturales en 59 de los 69 casos analizados. Es también interesante observar que las mayores diferencias no corresponden a las muestras con menor ortotropía (muestras 1, 2, 3, 4, 7 y 9, ver Tabla 5.3), que son las que en principio son mimetizadas con menor precisión. Este comportamiento proporciona evidencia de que el comportamiento ultrasónico del hueso trabecular no depende únicamente de la elasticidad y la densidad de la microestructura, sino que también de su permeabilidad y su tortuosidad, que no son contemplados en este análisis.

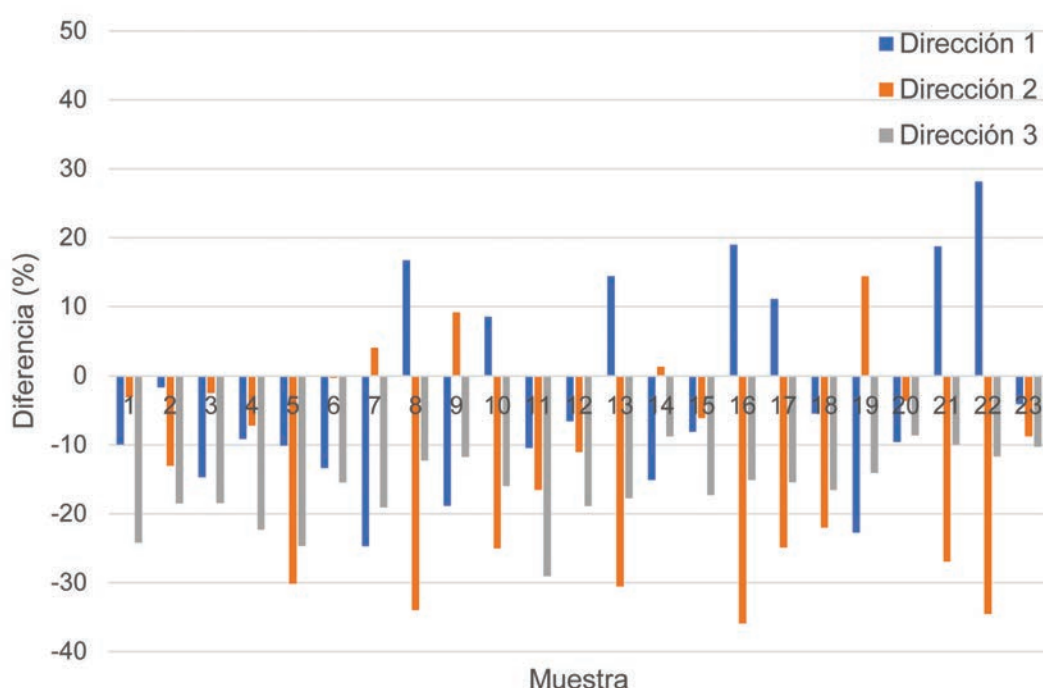


Figura 5.15. Diferencia porcentual entre la SOS de las muestras naturales y sus correspondientes artificiales en las direcciones principales de anisotropía.

Por último, se analizó la dependencia de la anisotropía de la SOS con la BV/TV y con las simetrías del tensor elástico. Como indicador de la anisotropía de la SOS se calculó la relación entre las velocidades máxima SOS_{max} y mínima SOS_{min} de cada muestra. La Figura 5.16 muestra el cociente SOS_{max}/SOS_{min} como función de BV/TV . Se puede ver que mientras para las muestras naturales la anisotropía de la SOS aumenta con la BV/TV , las muestras artificiales presentan una gran dispersión. Las Figura 5.17 a Figura 5.20 muestran la anisotropía de la SOS como función de la fracción de las clases de simetría isotrópica, hexagonal, tetragonal y ortorrómbica para las muestras naturales y sus correspondientes artificiales. Dentro de la población disponible no se observan correspondencias marcadas con ninguna de las clases de simetría. La Figura 5.21 y la Figura 5.22 muestran la SOS como función de las clases monoclinica y triclínica para las muestras naturales. No se encuentra una dependencia marcada de la anisotropía de la SOS con la clase monoclinica, pero se observa que esta disminuye con el aumento de la

fracción de la simetría triclinica. Esto representa que, a medida que la anisotropía del tensor elástico aumenta, la anisotropía de la SOS disminuye.

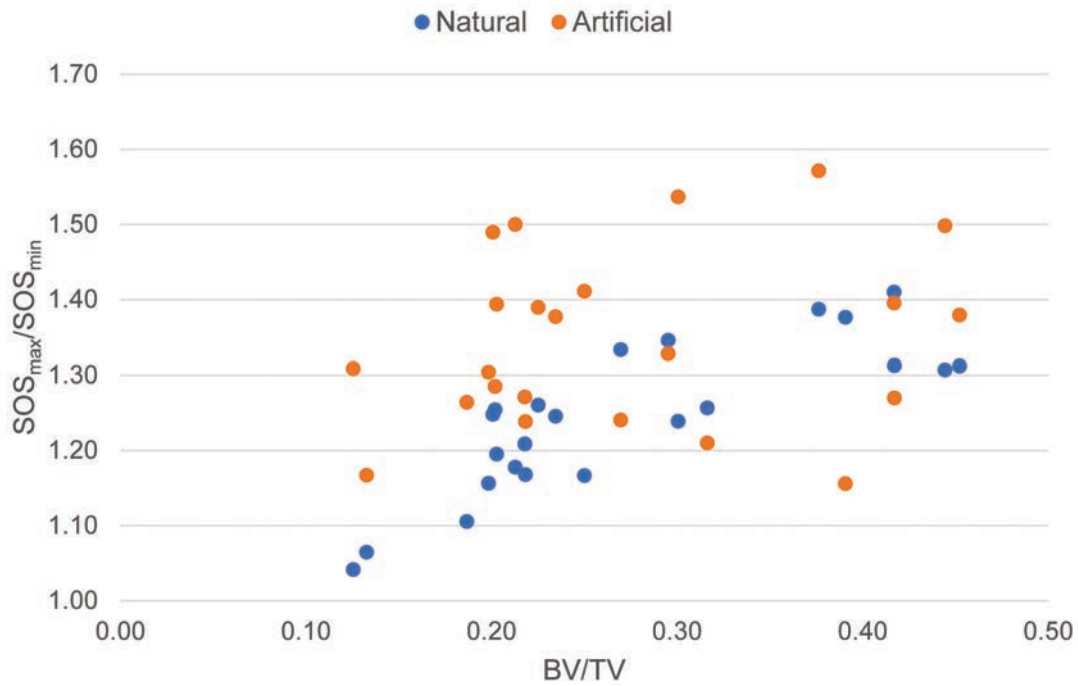


Figura 5.16. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la BV/TV.

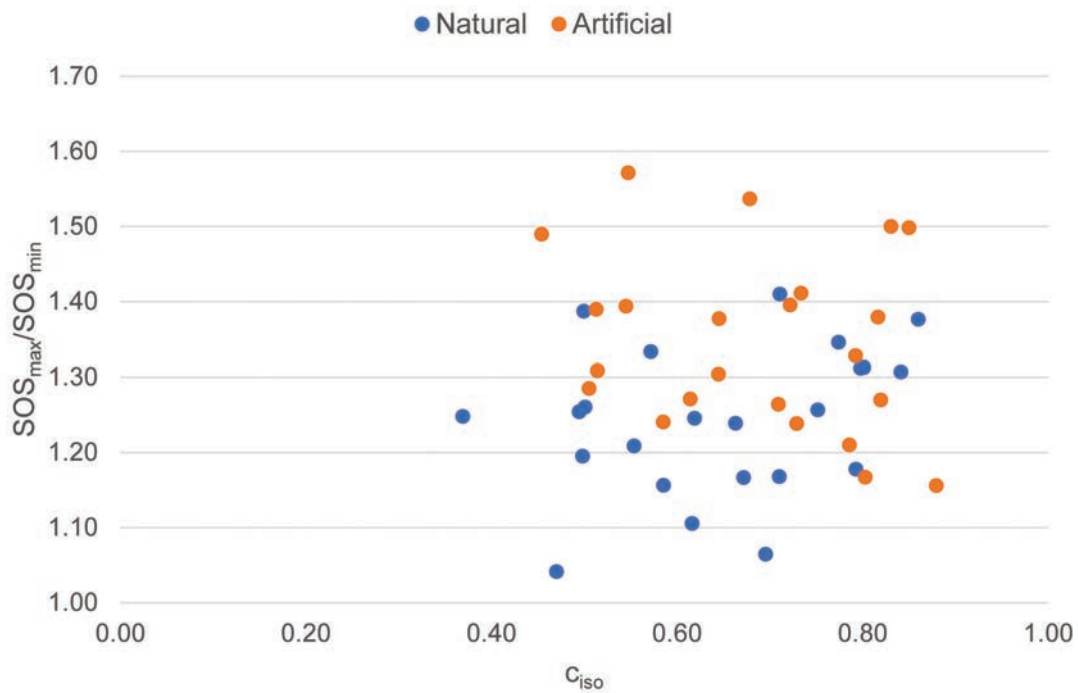


Figura 5.17. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la clase de simetría isotrópica para las muestras naturales y sus correspondientes artificiales.

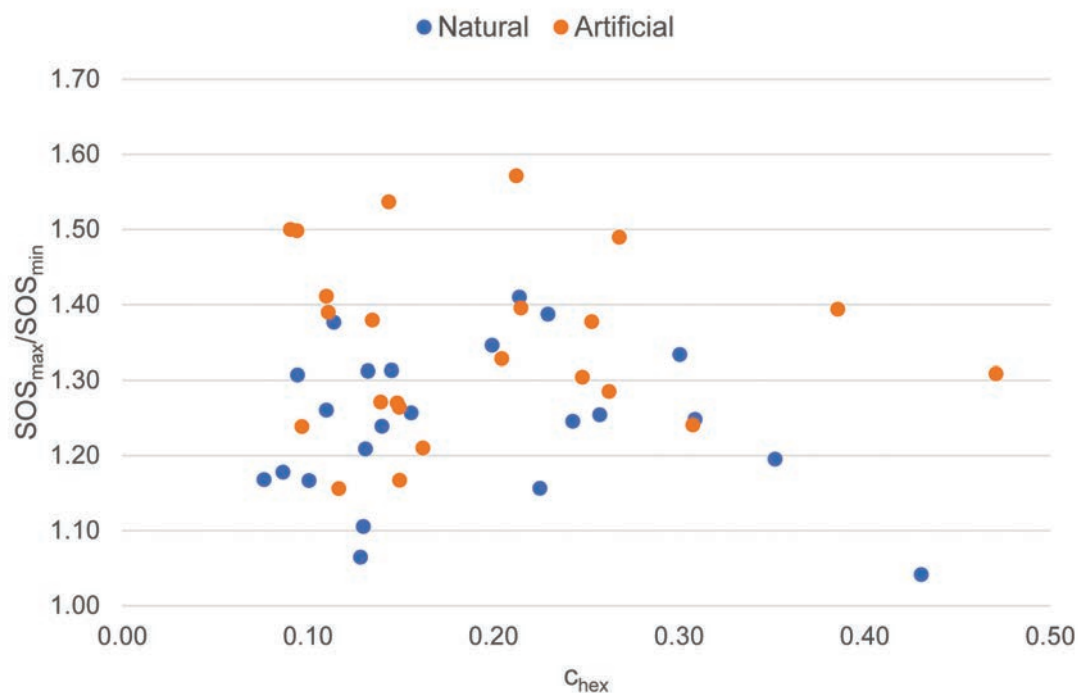


Figura 5.18. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la clase de simetría hexagonal para las muestras naturales y sus correspondientes artificiales.

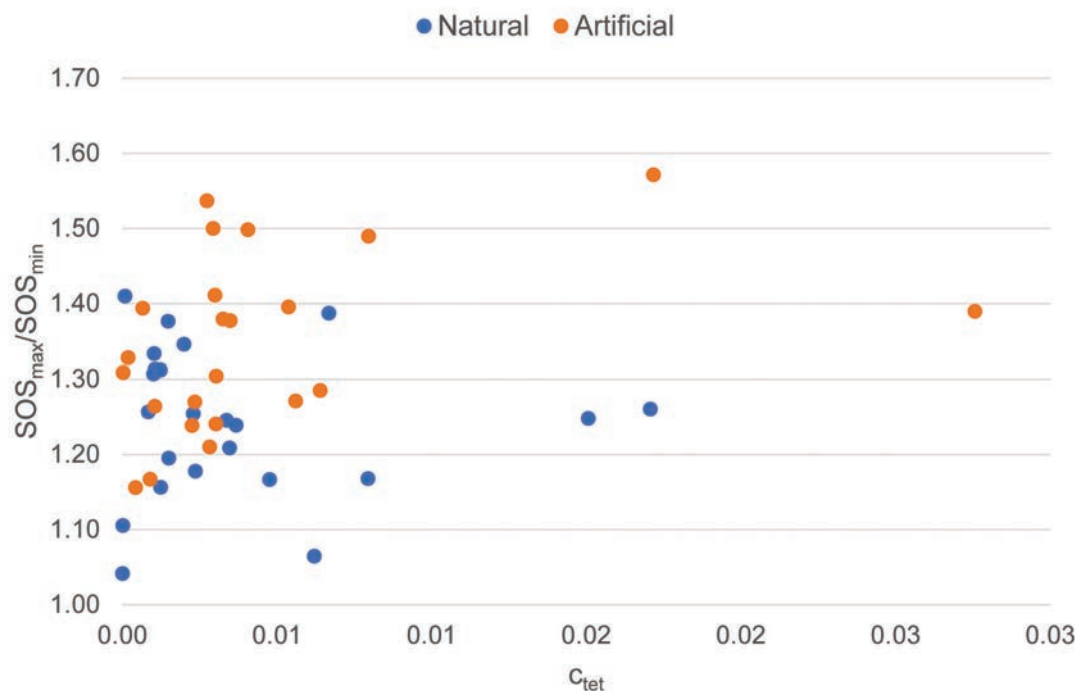


Figura 5.19. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la clase de simetría tetragonal para las muestras naturales y sus correspondientes artificiales.

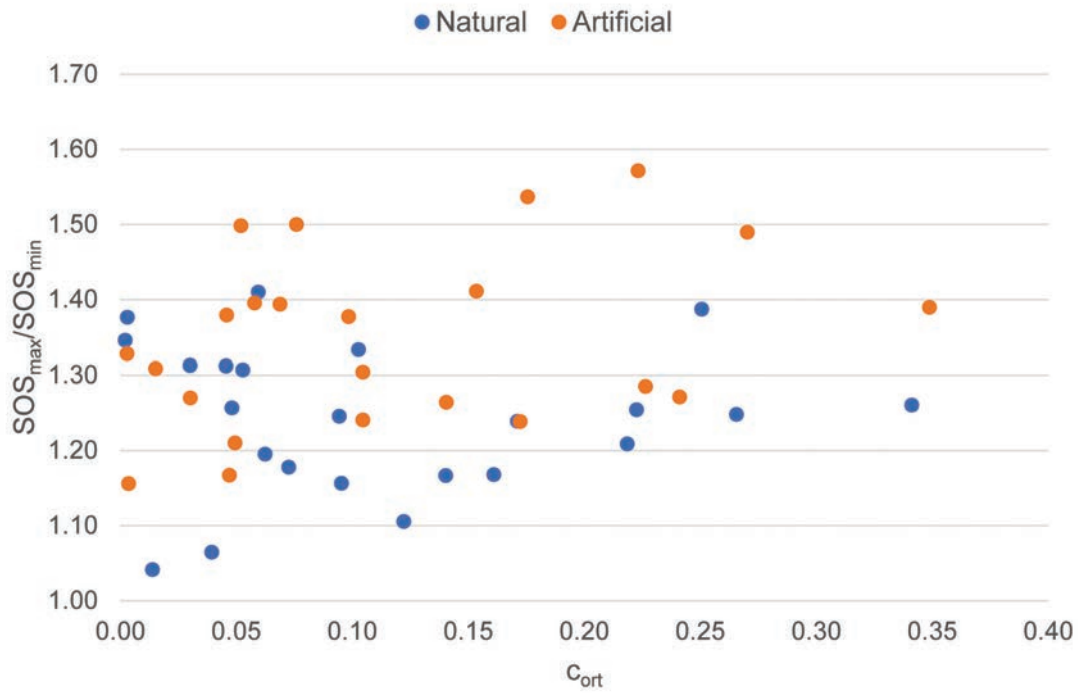


Figura 5.20. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la clase de simetría ortorrómbica para las muestras naturales y sus correspondientes artificiales.

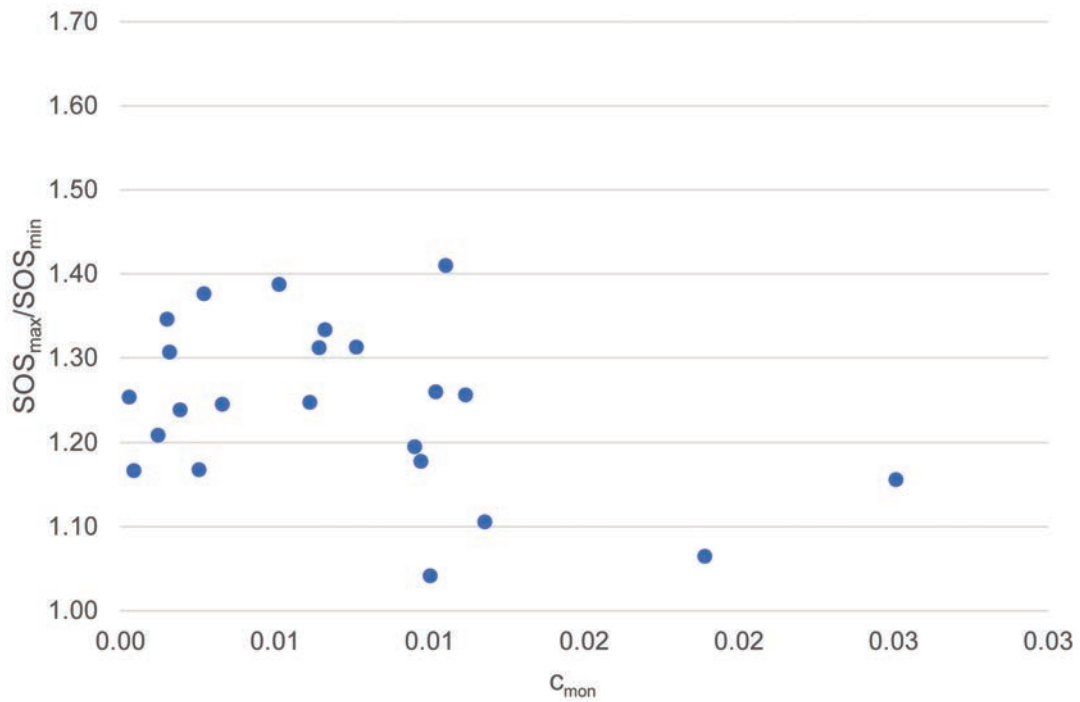


Figura 5.21. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la clase de simetría monoclinica para las muestras naturales.

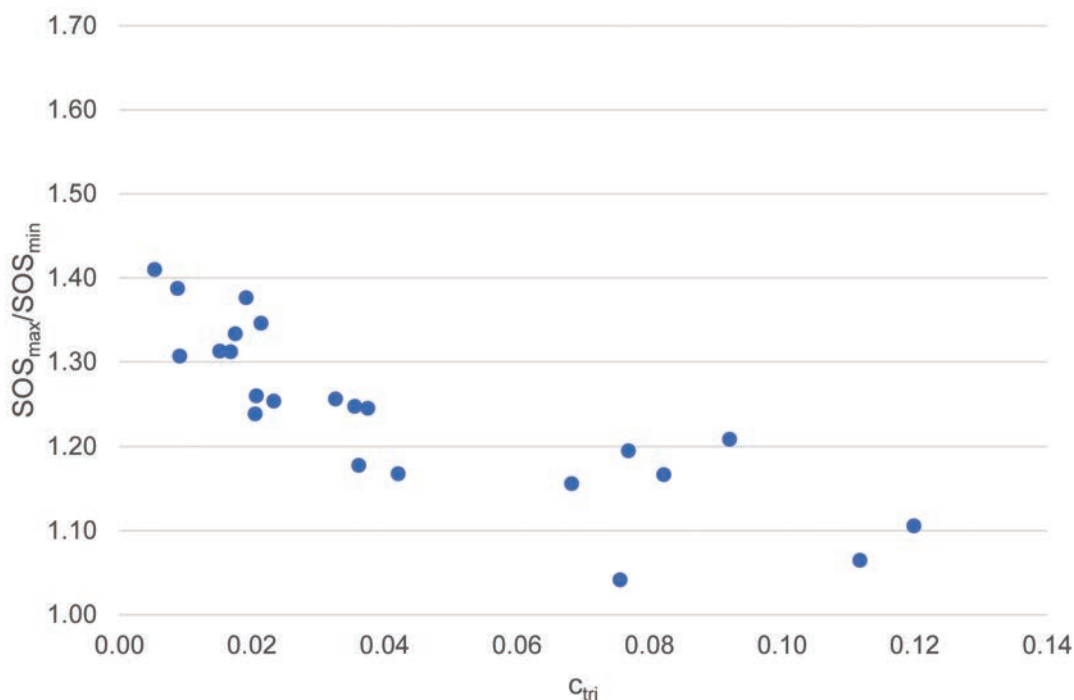


Figura 5.22. Relación entre la SOS máxima y mínima como función de la clase de simetría triclinica para las muestras naturales.

5.7 CONCLUSIONES

En este capítulo se utilizaron técnicas de ultrasonido cuantitativo (QUS) para comparar 23 muestras de hueso trabecular bovino con sus correspondientes microestructuras miméticas artificiales. El comportamiento ultrasónico se comparó en términos de la velocidad del sonido (SOS) y la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA), que fueron calculadas mediante análisis de FDTD con el programa SimSonic.

Las trabéculas artificiales no permiten el cálculo de la BUA ya que sus curvas de atenuación no presentan una relación lineal entre la amplitud y la frecuencia. Este comportamiento es atribuido al fuerte efecto dispersivo de la microestructura periódica, que resulta en un alto nivel de ruido.

Se observó que las SOS de las muestras naturales son, en la mayoría de los casos, mayores que las SOS de las muestras artificiales. Las diferencias van desde el 0.26% al 35.92%.

Si se observan las velocidades para las diferentes direcciones, se puede ver que, para un alto porcentaje de las muestras la SOS máxima no coincide con la dirección de mayor rigidez, como ocurriría en un material homogéneo (ver Sección 5.1.6). Las muestras artificiales presentan una menor isotropía de la SOS medida como el cociente SOS_{max}/SOS_{min} . El valor promedio de este cociente es 1.24 para las muestras artificiales y 1.35 para las naturales. Además, la SOS aumenta con la BV/TV , siendo este comportamiento más marcado para las muestras artificiales.

No se encontraron correlaciones claras entre la anisotropía de la SOS y las simetrías del tensor elástico. La determinación de una posible relación entre la SOS y las clases de

simetría, ya sea de manera individual o mediante una correlación múltiple, requiere de un mayor número de muestras. Esta relación sería de utilidad para mejorar el proceso de optimización, ya que el mismo podría incorporar factores de pesos que prioricen las clases de simetría más relevantes, mejorando así la capacidad de las trabéculas artificiales para mimetizar el comportamiento del hueso trabecular.

No se debe perder de vista que este estudio está basado únicamente en la mimetización de las propiedades elásticas del hueso trabecular, cuando el comportamiento ultrasónico depende además de parámetros que caracterizan el movimiento del fluido a través de la microestructura. De todas formas, el grado de acuerdo se encuentra aceptable. Para aumentar el mimetismo de las trabéculas artificiales deben incorporarse la permeabilidad y la tortuosidad.

6

OPTIMIZACIÓN MULTIESCALA

En los capítulos anteriores se estudiaron en detalle las microestructuras trabeculares artificiales introducidas por Kowalczyk⁴¹ y se demostró que tienen la capacidad de mimetizar el comportamiento elástico del hueso trabecular. Las microestructuras son totalmente definidas por cuatro micro parámetros que determinan su geometría y, en consecuencia, sus propiedades elásticas.

En este capítulo se presenta un método multiescala para maximizar la rigidez de sólidos elásticos con estas microestructuras. El método consiste en un modelo de FE para la evaluación de la compliancia estructural macroscópica del sólido, junto con el optimizador para problemas restringidos no lineales IPOpt (Interior Point Optimizer) de Wächter & Biegler⁵³ para calcular los valores locales óptimos de los micro parámetros y la orientación de la microestructura. El resultado es la distribución óptima de la microestructura sobre el dominio del cuerpo macroscópico.

A continuación, se presentan los conceptos teóricos básicos de la técnica de optimización. Luego, se describe la formulación y los detalles de implementación del método propuesto. Por último, se realiza la verificación y puesta a punto del algoritmo. El trabajo reportado en este capítulo es resultado de la colaboración con el Dr. Fachinotti del Centro de Investigación en Métodos Computacionales (CIMEC) de la UNL-CONICET.

6.1 CONCEPTOS DE OPTIMIZACIÓN

Las técnicas de optimización son usadas para encontrar un conjunto de parámetros de diseño, $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, que pueden de alguna manera ser considerados como óptimos. En un caso simple esto puede ser la minimización o maximización de una función objetivo $f(\mathbf{x})$ sin restricciones. En una formulación más avanzada, $f(\mathbf{x})$ está sujeta a restricciones de igualdad, $G_i(\mathbf{x}) = 0$ ($i = 1, \dots, m_e$) y/o a restricciones de desigualdad, $G_i(\mathbf{x}) \leq 0$ ($i = m_e + 1, \dots, m$), las cuales pueden incluir valores límites para los parámetros, x_l, x_u . De esta forma, el problema general (GP) puede ser formulado como

$$\min_{\mathbf{x}} f(\mathbf{x}), \quad (6.1)$$

sujeto a

$$G_i(\mathbf{x}) = 0 \quad (i = 1, \dots, m_e),$$

$$G_i(\mathbf{x}) \leq 0 \quad (i = m_e + 1, \dots, m),$$

Una solución eficiente y precisa a este problema depende no solo de su tamaño en términos del número de restricciones y variables de diseño, sino también de las características de la función objetivo y las restricciones. Cuando tanto la función objetivo como sus restricciones son funciones lineales de las variables de diseño, el problema se denomina problema de Programación Lineal (LP). Por su parte, la programación cuadrática (QP) se refiere a la minimización o maximización de una función objetivo cuadrática que está restringida de manera lineal. Tanto para problemas LP como QP, existen varios procedimientos confiables para su solución, por ejemplo el algoritmo dual-simplex²¹², el método de punto interior^{213,214}, el algoritmo de punto interior convexo²¹⁵ y el método de región de confianza reflectivo²¹⁶.

Los problemas de Programación No Lineal (NLP), en los cuales la función objetivo y/o las restricciones son funciones no lineales de las variables de diseño, son más complicados de resolver que los problemas LP y QP. La solución de un problema NLP generalmente requiere de un proceso iterativo para establecer la dirección de búsqueda en cada iteración principal. Esto se realiza, en la mayoría de los casos, mediante la solución de un sub-problema auxiliar LP, QP, o un problema sin restricciones.

Los primeros métodos propuestos para resolver problemas NLP consistían en convertir el problema restringido en uno sin restricciones con funciones de penalización para incorporar los límites de las restricciones. De esta manera, el problema restringido era resuelto como una secuencia de optimizaciones parametrizadas no restringidas, lo cual en el límite converge al problema restringido¹⁸². Estos métodos son ahora considerados relativamente ineficientes y fueron reemplazados por métodos que se enfocan en la solución de las ecuaciones de Karush-Kuhn-Tucker (KKT). Las ecuaciones KKT son condiciones necesarias para un problema de optimización restringida. Si el problema es un problema de programación convexo, es decir, $f(\mathbf{x})$ y $G_i(\mathbf{x}), i = 1, \dots, m$ son funciones convexas, las ecuaciones KKT son condiciones necesarias y suficientes para obtener una solución global.

Las ecuaciones

$$\nabla f(\mathbf{x}) + \sum_{i=1}^m \lambda_i \cdot \nabla G_i(\mathbf{x}) = 0 \quad (6.2)$$

$$\begin{aligned}\lambda_i \cdot G_i(\mathbf{x}) &= 0, & i &= 1, \dots, m_e \\ \lambda_i &\geq 0, & i &= m_e + 1, \dots, m\end{aligned}$$

sumadas a las restricciones generales de la ecuación (6.1) conforman las condiciones KKT.

La primera ecuación describe una cancelación de los gradientes entre la función objetivo y las restricciones activas en el punto solución. Para cancelar los gradientes utiliza multiplicadores de Lagrange ($\lambda_i, i = 1, \dots, m$) que equilibran las desviaciones en la magnitud de la función objetivo y los gradientes de las restricciones. Solo las restricciones activas son incluidas en esta operación de cancelación, por lo que las restricciones que no estén activas se excluyen haciendo $\lambda_i = 0$. Esto está expresado de manera implícita en las dos últimas ecuaciones de (6.2)²¹⁷.

6.2 EL PROBLEMA MECÁNICO MULTI-ESCALA

Consideremos el cuerpo $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ de la Figura 6.1 en equilibrio, sobre cuyo contorno $\partial\Omega = \partial\Omega_\sigma \cup \partial\Omega_u$, están prescritas las siguientes condiciones: la fuerza \mathbf{t}^{wall} sobre $\partial\Omega_\sigma$, y el desplazamiento \mathbf{u}^{wall} sobre $\partial\Omega_u$. En ausencia de fuerzas de cuerpo y términos inerciales, la ecuación de balance de momentos en el cuerpo macroscópico Ω puede ser expresada en el formato variacional estándar como: encontrar \mathbf{u} dentro del conjunto \mathcal{U} de desplazamientos cinemáticamente admisibles que satisfacen

$$\int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}, \mathbf{T}) \cdot \nabla_X^s \hat{\mathbf{u}} dV - \int_{\partial\Omega_\sigma} \mathbf{t}^{\text{wall}} \cdot \hat{\mathbf{u}} dS = 0 \quad \forall \hat{\mathbf{u}} \in \mathcal{W}, \quad (6.3)$$

donde $\boldsymbol{\sigma}$ es el tensor de tensiones de Cauchy homogenizado o macroscópico, y \mathcal{W} es el espacio de variaciones del desplazamiento cinemáticamente admisibles.

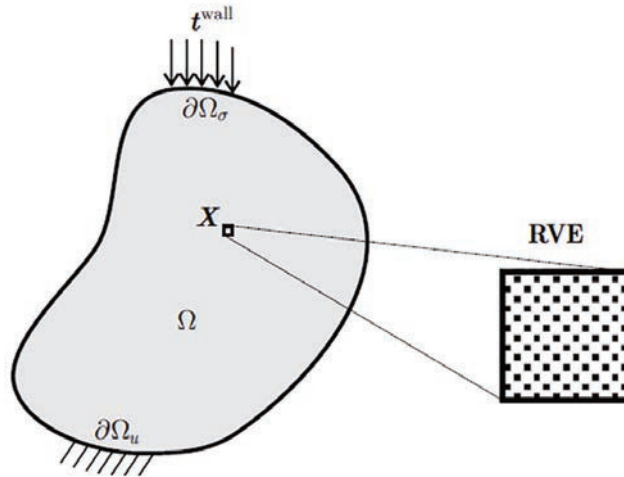


Figura 6.1. Problema mecánico multiescala.

El problema se completa con la ley constitutiva para $\boldsymbol{\sigma}$ en cualquier punto $X \in \Omega$. A nivel macroscópico se asume que se cumple la ley de Hooke. En notación de Voigt, la ley de Hooke toma la forma:

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{31} \\ \sigma_{12} \end{bmatrix}}_{\boldsymbol{\sigma}} = \underbrace{\begin{bmatrix} C_{1111} & C_{1122} & C_{1133} & C_{1123} & C_{1131} & C_{1112} \\ & C_{2222} & C_{2233} & C_{2223} & C_{2231} & C_{2212} \\ & & C_{3333} & C_{3323} & C_{3331} & C_{3312} \\ & & & C_{2323} & C_{2331} & C_{2312} \\ & & & & C_{3131} & C_{3112} \\ & & & & & C_{1212} \end{bmatrix}}_{\mathbf{C}} \underbrace{\begin{bmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{33} \\ 2\varepsilon_{23} \\ 2\varepsilon_{31} \\ 2\varepsilon_{12} \end{bmatrix}}_{\boldsymbol{\varepsilon}} \quad (6.4)$$

donde σ_{ij} , C_{ijkl} , y ε_{ij} son las componentes del tensor de tensiones de Cauchy homogenizado, el tensor elástico homogenizado y el tensor de deformaciones macroscópico, con respecto a un sistema Cartesiano global $\{x_1, x_2, x_3\}$.

La microestructura trabecular artificial se asume compuesta por celdas periódicas. Tal como quedó expuesto en el Capítulo 4, una celda típica (Figura 4.3) está completamente caracterizada por cuatro micro parámetros, t_c , t_h , t_v y t_e . Las componentes del tensor elástico homogenizado de la celda expresadas en un sistema cartesiano local $\{x'_1, x'_2, x'_3\}$ ubicado sobre la celda unitaria son funciones de estos micro parámetros:

$$C'_{ijkl} = C'_{ijkl}(t_c, t_h, t_v, t_e). \quad (6.5)$$

Las aproximaciones polinómicas de las componentes del tensor elástico son las calculadas en la Sección 4.2.3. El sistema cartesiano $\{x'_1, x'_2, x'_3\}$ está relacionado al sistema global $\{x_1, x_2, x_3\}$ por el tensor de rotación

$$\mathbf{R} = \frac{\sin\|\boldsymbol{\psi}\|}{\|\boldsymbol{\psi}\|} \hat{\boldsymbol{\psi}} + \frac{1 - \cos\|\boldsymbol{\psi}\|}{\|\boldsymbol{\psi}\|} \boldsymbol{\psi} \otimes \boldsymbol{\psi} + \cos\|\boldsymbol{\psi}\| \mathbf{I}, \quad (6.6)$$

donde \mathbf{I} es el tensor unitario de segundo orden, $\boldsymbol{\psi}$ es el vector rotación y $\hat{\boldsymbol{\psi}}$ es el tensor antisimétrico cuyo vector axial es $\boldsymbol{\psi}$. Siendo $\boldsymbol{\psi}$ un vector de rotación, su magnitud $\|\boldsymbol{\psi}\|$ define el ángulo de rotación y su dirección $\boldsymbol{\psi}/\|\boldsymbol{\psi}\|$ define el eje de rotación. Referido al sistema de ejes global $\{x_1, x_2, x_3\}$, el vector de rotación puede ser expresado como

$$\boldsymbol{\psi} = [\psi_1 \ \psi_2 \ \psi_3]^T, \quad (6.7)$$

el cuál es el vector axial del tensor anti-simétrico con componentes

$$\hat{\boldsymbol{\psi}} = \begin{bmatrix} 0 & -\psi_3 & \psi_2 \\ \psi_3 & 0 & -\psi_1 \\ -\psi_2 & \psi_1 & 0 \end{bmatrix}. \quad (6.8)$$

El tensor de rotación \mathbf{R} puede ser expresado como la función

$$\mathbf{R} = R(\psi_1, \psi_2, \psi_3) \quad (6.9)$$

explícitamente definida por la ecuación (6.6).

Finalmente, las componentes del tensor elástico homogenizado respecto al sistema cartesiano global $\{x_1, x_2, x_3\}$ son

$$C_{ijkl} = R_{im} R_{jn} R_{kp} R_{lq} C'_{mnpq} = C_{ijkl}(t_c, t_h, t_v, t_e, \psi_1, \psi_2, \psi_3), \quad (6.10)$$

es decir, son función de los cuatro parámetros de la celda unitaria, t_c , t_h , t_v y t_e , y de los tres ángulos que determinan su orientación espacial, ψ_1 , ψ_2 y ψ_3 .

6.3 OPTIMIZACIÓN MULTIESCALA

6.3.1 Solución de elementos finitos

El problema mecánico en el dominio macroscópico Ω será resuelto mediante el FEA. El campo de desplazamientos se calcula como

$$\mathbf{u}(\mathbf{X}) = \Phi_i(\mathbf{X})u_i = \mathbf{\Phi}(\mathbf{X})\mathbf{U} \quad \forall \mathbf{X} \in \Omega, \quad (6.11)$$

donde u_i es el desplazamiento del nodo $\mathbf{X}^i (i = 1, 2, \dots, \#nodes)$ de la malla de elementos finitos, y Φ_i es la función de forma asociada a ese nodo, tal que $\Phi_i(\mathbf{X}^j) = \delta_{ij}$ en cualquier nodo \mathbf{X}^j de la malla; δ_{ij} es la función delta de Kronecker.

Para resolver el problema se utiliza el método estándar de Galerkin, en el cual las funciones de forma Φ_i también definen las funciones para el espacio dimensional finito que aproximan \mathbf{u} . De esta manera, al incorporar la ley de Hooke macroscópica (6.4), la forma débil de la ecuación de balance de momentos (6.3) puede ser escrita como

$$\mathbf{K}\mathbf{U} - \mathbf{F} = 0, \quad (6.12)$$

donde

$$\mathbf{K} = \int_{\Omega} \mathbf{B}^T \mathbf{C} \mathbf{B} dV, \quad (6.13)$$

$$\mathbf{F} = \int_{\partial\Omega_{\sigma}} \mathbf{\Phi}^T \mathbf{t}^{wall} d\mathbf{S}, \quad (6.14)$$

en las que \mathbf{B} indica la matriz de la relación deformación-desplazamiento, es decir

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{B}\mathbf{U}. \quad (6.15)$$

6.3.2 Optimización de la respuesta estructural macroscópica

Con el objetivo de darle generalidad al problema, se asume aquí que la microestructura varía sobre el dominio macroscópico Ω , y que $\{\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_N\}$ es un conjunto de puntos de muestreo que caracterizan la microestructura sobre Ω . Cada punto \mathbf{X}_{α} tiene un RVE asociado que se denota como $\Omega_{\mu}^{(\alpha)}$.

En un “material caracterizado cuantitativamente”²¹⁸ como el utilizado en este trabajo, la microestructura en cualquier RVE $\Omega_{\mu}^{(\alpha)}$ puede ser descripta por un número finito de parámetros, llamados parámetros microestructurales o, simplemente, micro parámetros. En este caso, el material está definido por siete micro parámetros: $t_c^{(\alpha)}$, $t_h^{(\alpha)}$, $t_v^{(\alpha)}$, $t_e^{(\alpha)}$, $\psi_1^{(\alpha)}$, $\psi_2^{(\alpha)}$ y $\psi_3^{(\alpha)}$. Los micro parámetros de todos los puntos de muestreo son agrupados en el vector

$$\mathbf{P} = \left[t_c^{(1)} t_h^{(1)} t_v^{(1)} t_e^{(1)} \psi_1^{(1)} \psi_2^{(1)} \psi_3^{(1)} \dots t_c^{(N)} t_h^{(N)} t_v^{(N)} t_e^{(N)} \psi_1^{(N)} \psi_2^{(N)} \psi_3^{(N)} \right]^T, \quad (6.16)$$

de dimensión $7N$ tal que

$$P_{7\alpha-6} = t_c^{(\alpha)}, \quad P_{7\alpha-5} = t_h^{(\alpha)}, \quad P_{7\alpha-4} = t_v^{(\alpha)}, \quad P_{7\alpha-3} = t_e^{(\alpha)}$$

$$P_{7\alpha-2} = \psi_1^{(\alpha)}, \quad P_{7\alpha-1} = \psi_2^{(\alpha)}, \quad P_{7\alpha} = \psi_3^{(\alpha)}.$$

De acuerdo con la ecuación (6.10) el tensor elástico efectivo en X_α es $\mathcal{C}(X_\alpha) = \mathcal{C}(t_c^{(\alpha)}, t_h^{(\alpha)}, t_v^{(\alpha)}, t_e^{(\alpha)}, \psi_1^{(\alpha)}, \psi_2^{(\alpha)}, \psi_3^{(\alpha)})$. La matriz de rigidez macroscópica \mathbf{K} (ecuación (6.13)) depende de los micro parámetros en los puntos de muestreo en Ω , es decir $\mathbf{K} = \mathbf{K}(\mathbf{P})$, y por lo tanto \mathbf{U} (solución del sistema lineal (6.12)) es también función de \mathbf{P} , tal que

$$\mathbf{U}(\mathbf{P}) = [\mathbf{K}(\mathbf{P})]^{-1} \mathbf{F}. \quad (6.17)$$

Denominaremos en lo que sigue \mathcal{R} a la función de costo u objetivo de la optimización, mientras que \mathbf{P} son los parámetros de diseño (ver Sección 6.1), tal que $\mathcal{R} = \mathcal{R}(\mathbf{P})$. Se elije para \mathcal{R} el trabajo total realizado por las fuerzas externas:

$$\mathcal{R}(\mathbf{U}(\mathbf{P})) = \mathbf{F} \cdot \mathbf{U}(\mathbf{P}), \quad (6.18)$$

Dado un conjunto de fuerzas externas \mathbf{F} , minimizar \mathcal{R} implica maximizar la rigidez de toda la estructura; por lo tanto, el problema de optimización en la (6.1) se escribe como:

$$\min_{\mathbf{P}} \mathcal{R}(\mathbf{U}(\mathbf{P})) = \min_{\mathbf{P}} (\mathbf{F} \cdot \mathbf{U}(\mathbf{P})). \quad (6.19)$$

Este problema no lineal está sujeto a las restricciones de desigualdad de las ecuaciones (4.11) y (4.12) lineales sobre los micro parámetros geométricos y a

$$0 \leq \psi_1, \psi_2, \psi_3 \leq \pi \quad (6.20)$$

sobre los ángulos de orientación. Además, con el objetivo de limitar el espacio de diseño, la magnitud de la rotación es restringida por:

$$\|\Psi\| = \sqrt{\Psi_1^2 + \Psi_2^2 + \Psi_3^2} \leq \pi, \quad (6.21)$$

que es una restricción de desigualdad no lineal.

En el contexto de una solución de elementos finitos, las restricciones (4.11), (4.12), (6.20) y (6.21) son especificadas localmente sobre los elementos. Además, se aplica una restricción global sobre la fracción volumétrica BV/TV total del cuerpo Ω :

$$BV/TV^{(\Omega)} = \frac{\sum_{\alpha=1}^N (BV/TV^{(\alpha)} \cdot V^{(\alpha)})}{V^{(\Omega)}} \leq BV/TV^{max}, \quad (6.22)$$

donde $V^{(\alpha)}$ es el volumen de cada elemento y BV/TV^{max} es el máximo BV/TV permitido para el cuerpo a nivel macroscópico.

6.3.3 Algoritmo

Para resolver el problema descrito en la sección anterior se utilizó el IPOpt ("Interior Point Optimizer", disponible en <https://projects.coin-or.org/lpopt>). IPOpt es un algoritmo de punto interior primario-dual con un método de búsqueda lineal filtrado para programación no lineal desarrollado por Wachter y Biegler⁵³. IPOpt fue seleccionado luego de evaluar el desempeño de cinco algoritmos para optimización no lineal: conjunto activo, programación cuadrática secuencial (SQP) y punto interior (IP) de la librería de optimización de Matlab; el método de asíntotas móviles (MMA)²¹⁹ de la librería OPTI (<https://www.inverseproblem.co.nz/OPTI/>) e IPOpt. Los algoritmos conjunto activo y SQP fueron descartados ya que, a pesar de alcanzar soluciones óptimas, sus costos

computacionales son elevados al resolver problemas de gran escala; MMA no llega a la convergencia para ciertos problemas. Por su parte, los algoritmos de punto interior de Matlab y el IPOpt usan álgebra lineal que no requiere del almacenamiento ni de la operación sobre matrices completas; por lo tanto, estos algoritmos fueron identificados como los más aptos para la resolución de problemas de gran escala. Se encontró que el IPOpt tiene un mejor desempeño que la implementación de Matlab, por lo que fue seleccionado para este trabajo. La descripción detallada del proceso de selección se encuentra en el Apéndice F. A continuación se presenta una breve descripción de IPOpt, de acuerdo al trabajo de Wächter²²⁰.

IPOpt hace uso del siguiente problema de barrera asociado al problema en la ecuación (6.19):

$$\min_{\mathbf{P}} \mathcal{R}_\mu(\mathbf{P}) = \mathcal{R}(\mathbf{P}) - \mu \sum_{i=1}^n \ln(P_i), \quad (6.23)$$

sujeto a

$$\mathbf{c}(\mathbf{P}) = 0, \quad (6.24)$$

donde los límites sobre los parámetros de diseño son reemplazados por un término de barrera logarítmico, $\mu \sum_{i=1}^n \ln(P_i)$, que es sumado a la función objetivo, y las restricciones de desigualdad no lineales son reemplazadas por restricciones de igualdad mediante la introducción de variables de holgura s_i , tales que $c_i(\mathbf{P}) = G_i(\mathbf{P}) - s_i = 0$ con $G_i^L \leq s_i \leq G_i^U$. La influencia del término de barrera depende del tamaño del parámetro de barrera μ , y se puede demostrar que, bajo ciertas condiciones estándar, el mínimo de \mathcal{R}_μ converge al mínimo de \mathcal{R} cuando $\mu \rightarrow 0$.

La estrategia de solución global involucra el cálculo de una secuencia de problemas de barrera: a partir de un valor moderado de μ (por ejemplo 0.1) y un vector \mathbf{P} inicial provisto por el usuario, el problema de barrera se resuelve con una precisión relajada; luego se disminuye μ y se resuelve un nuevo problema con una precisión ligeramente mayor, y en el que se emplea la solución aproximada obtenida previamente como \mathbf{P} inicial. Este proceso es repetido hasta encontrar una solución para el problema original, o al menos un vector \mathbf{P} que satisfaga las condiciones de optimalidad de primer orden en las tolerancias definidas por el usuario.

Las condiciones de optimalidad KKT de primer orden para el problema de barrera en (6.23) y (6.24) con $\mu = 0$ son

$$\nabla \mathcal{R}(\mathbf{P}) + \nabla \mathbf{c}(\mathbf{P}) \boldsymbol{\varpi} - \boldsymbol{\chi} = 0 \quad (6.25)$$

$$\mathbf{c}(\mathbf{P}) = 0 \quad (6.26)$$

$$\text{diag}(\mathbf{P}) \text{diag}(\boldsymbol{\chi}) \mathbf{e} - \mu \mathbf{e} = 0 \quad (6.27)$$

$$\mathbf{P}, \boldsymbol{\chi} \geq 0 \quad (6.28)$$

donde $\boldsymbol{\varpi} \in \mathbb{R}^m$ y $\boldsymbol{\chi} \in \mathbb{R}^n$ son los multiplicadores de Lagrange para las restricciones no lineales y lineales, respectivamente y \mathbf{e} es un vector de unos de la dimensión apropiada. Las condiciones de optimalidad de primer orden para este caso están dadas por las ecuaciones (6.25) a (6.28) con $\mu = \bar{\mu}$. El sistema de ecuaciones no lineales (6.25) a (6.27)

se resuelve mediante un algoritmo Newtoniano para generar una secuencia convergente de iteraciones que siempre satisfagan estrictamente (6.28). El cálculo de los pasos Newtonianos requiere la evaluación del Hessiano

$$W_k = \nabla^2 \mathcal{R}(P_k) + \sum_{j=1}^m \varpi_k^{(j)} \nabla^2 c_j(P_k). \quad (6.29)$$

que discutiremos más adelante. Luego de calcular el paso Newtoniano, se realiza una búsqueda lineal para determinar un tamaño de paso que resulte en un “progreso suficiente” hacia la solución del problema de barrera (6.23). Una nueva solución se considera mejor que la iteración actual si disminuye suficientemente la función objetivo $\mathcal{R}_\mu(\mathbf{P})$ o la norma de la desviación de las restricciones $\|\mathbf{c}(\mathbf{P})\|$. El error de optimalidad para el problema de barrera está definido como

$$E_\mu(\mathbf{P}, \boldsymbol{\varpi}, \boldsymbol{\chi}) = \max \left\{ \frac{\|\nabla \mathcal{R}(\mathbf{P}) + \nabla \mathbf{c}(\mathbf{P}) \boldsymbol{\varpi} - \boldsymbol{\chi}\|_\infty}{\gamma_d}, \|\mathbf{c}(\mathbf{P})\|_\infty, \frac{\|\text{diag}(\mathbf{P}) \text{diag}(\boldsymbol{\chi}) - \mu \mathbf{e}\|_\infty}{\gamma_c} \right\} \quad (6.30)$$

siendo $\gamma_d, \gamma_c \geq 1$ parámetros de escala que son automáticamente ajustados a partir del valor del gradiente. Además, el algoritmo verifica el progreso respecto a una lista de cierta cantidad de iteraciones previas para evitar caer en un ciclo. Una vez que las condiciones de optimalidad para el problema de barrera son satisfechas, se disminuye μ y se repite el proceso.

En el caso de que no se encuentre un tamaño de paso aceptable, el algoritmo cambia a una “fase de restauración de factibilidad”. Bajo estas circunstancias, la función objetivo es ignorada y el algoritmo intenta encontrar un punto factible cercano al punto en el cual la fase de restauración comenzó mediante la solución de un problema de optimización que minimiza la desviación de las restricciones $\|\mathbf{c}(\mathbf{P})\|$. El resultado de este proceso es bien un punto que permita volver al procedimiento regular, o un minimizador local de $\|\mathbf{c}(\mathbf{P})\|$ que indique que el problema no es localmente factible.

El algoritmo termina cuando una solución aproximada $(\bar{\mathbf{P}}, \bar{\boldsymbol{\varpi}}, \bar{\boldsymbol{\chi}})$ – que incluye las estimaciones de los multiplicadores – para $\mu = 0$ satisface

$$E_0(\bar{\mathbf{P}}, \bar{\boldsymbol{\varpi}}, \bar{\boldsymbol{\chi}}) \leq \epsilon_{tol}, \quad (6.31)$$

donde ϵ_{tol} es la tolerancia provista por el usuario.

6.3.4 Sensibilidad de la respuesta mecánica macroscópica a cambios microestructurales

La implementación del IPOpt requiere del cálculo de la sensibilidad (gradiente) de la función objetivo $\mathcal{R}(\mathbf{P})$ (ver (6.25)) y del Hessiano de la ecuación (6.29). En esta sección se discuten y evalúan las opciones para evaluar la sensibilidad de $\mathcal{R}(\mathbf{P})$, mientras que los detalles del cálculo del Hessiano se discutirán en la Sección 6.4.7.

La sensibilidad puede ser determinada por medio del cálculo directo del gradiente de la función objetivo o utilizando el método adjunto.

6.3.4.1 Cálculo directo

La sensibilidad de la respuesta mecánica a un cambio en el micro parámetro P_i es

$$\nabla_i \mathcal{R} = \frac{\partial \mathcal{R}}{\partial \mathbf{U}} \cdot \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial P_i}, \quad (6.32)$$

donde la sensibilidad del vector de desplazamientos nodales \mathbf{U} , determinado por la ecuación (6.17), a un cambio en el micro parámetro P_i es

$$\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial P_i} = -\mathbf{K}^{-1} \frac{\partial \mathbf{K}}{\partial P_i} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{F} = -\mathbf{K}^{-1} \frac{\partial \mathbf{K}}{\partial P_i} \mathbf{U}, \quad (6.33)$$

con

$$\frac{\partial \mathbf{K}}{\partial P_i} = \int_{\Omega} \mathbf{B}^T \frac{\partial \mathcal{C}}{\partial P_i} \mathbf{B} dV. \quad (6.34)$$

Si la inversa de la matriz de elasticidad \mathbf{K}^{-1} fue almacenada previamente, las derivadas $\partial \mathbf{U} / \partial P_i$ pueden ser eficientemente calculadas determinando $-(\partial \mathbf{K} / \partial P_i) \mathbf{U}$ y luego realizando una retro-sustitución. Este proceso debe ser repetido para cada uno de los parámetros de diseño en P_i .

6.3.4.2 Método adjunto

Se define la función aumentada $\tilde{\mathcal{R}}$ como:

$$\tilde{\mathcal{R}}(\mathbf{P}) = \mathcal{R}(\mathbf{U}(\mathbf{P})) - \lambda^T [\mathbf{K}(\mathbf{P}) \mathbf{U}(\mathbf{P}) - \mathbf{F}], \quad (6.35)$$

donde λ es un vector real arbitrario. Nótese que $\tilde{\mathcal{R}}(\mathbf{P}) = \mathcal{R}(\mathbf{P})$ ya que la expresión entre corchetes es nula por tratarse de la ecuación de equilibrio (6.12).

Al diferenciar $\tilde{\mathcal{R}}(\mathbf{P})$ con respecto a P_i se obtiene

$$\frac{\partial \tilde{\mathcal{R}}}{\partial P_i} = \frac{\partial \mathcal{R}}{\partial \mathbf{U}} \cdot \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial P_i} - \lambda^T \left(\frac{\partial \mathbf{K}}{\partial P_i} \mathbf{U} + \mathbf{K} \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial P_i} \right) = -\lambda^T \left(\frac{\partial \mathbf{K}}{\partial P_i} \mathbf{U} \right) + \left(\frac{\partial \mathcal{R}}{\partial \mathbf{U}} - \lambda^T \mathbf{K} \right) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial P_i}, \quad (6.36)$$

ya que \mathcal{R} y \mathbf{F} no dependen de P_i . El vector λ se puede determinar mediante la solución del problema adjunto

$$\frac{\partial \mathcal{R}}{\partial \mathbf{U}} - \lambda^T \mathbf{K}(\mathbf{P}) = \mathbf{0}, \quad (6.37)$$

para luego calcular las componentes del gradiente de la función de costo $\nabla \mathcal{R}$ como

$$\nabla_i \mathcal{R} = \frac{\partial \tilde{\mathcal{R}}}{\partial P_i} = -\lambda^T \left(\frac{\partial \mathbf{K}}{\partial P_i} \mathbf{U} \right). \quad (6.38)$$

Por lo tanto, el método adjunto emplea para el cálculo de $\nabla_i \mathcal{R}$ solamente una retro-sustitución (la solución del problema adjunto (6.37)).

6.3.5 Filtrado de los parámetros

Los patrones de checkerboard son comunes en varios métodos de optimización estructural basados en elementos finitos de malla fija^{221–223}. Una estrategia común para resolver este problema es el uso de un filtro, ya sea sobre las sensibilidades o sobre los micro parámetros, para suavizar las transiciones microestructurales entre elementos vecinos. Una amplia gama de métodos de filtrado es descripta por Sigmund²²⁴. Se optó en este trabajo por implementar un filtro ponderado sobre los micro parámetros tal que para un dado elemento α y un conjunto de elementos $\beta_j (j = 1 \dots N_\alpha)$ localizados a una

distancia $\Delta(\alpha, \beta_j)$ (medida entre los centroides de los elementos), los micro parámetros $P_{7\alpha-6\dots 7\alpha}$ son transformados de la siguiente manera:

$$\tilde{P}_{7\alpha-6\dots 7\alpha} = \frac{1}{\sum_{j=1}^{N_\alpha} H_\alpha^{(\beta_j)}} \sum_{j=1}^{N_\alpha} H_\alpha^{(\beta_j)} P_{7\beta_j-6\dots 7\beta_j}, \quad (6.39)$$

donde

$$H_\alpha^{(\beta_j)} = \max(0, r_f - \Delta(\alpha, \beta_j)) \quad (6.40)$$

es el factor de peso y r_f es el radio del filtro. La selección del radio de filtro se mostrará en la Sección 6.5.5.

Las ecuaciones (6.39) y (6.40) pueden ser reorganizadas en forma matricial como

$$\tilde{\mathbf{P}} = \mathbf{F}\mathbf{P}, \quad (6.41)$$

donde el vector $\tilde{\mathbf{P}}$ contiene los micro parámetros filtrados y \mathbf{F} , de dimensiones $7N \times 7N$, es la matriz de filtrado.

6.4 IMPLEMENTACIÓN

El procedimiento descrito fue implementado en el entorno del programa Matlab. Para el método de elementos finitos presentado en la Sección 6.3.1 se utilizó una implementación de Fachinotti²²⁵. A continuación, se describen las opciones del algoritmo, las funciones auxiliares y los criterios de parada necesarios para la aplicación del IPOpt.

6.4.1 Tamaño del problema y límites sobre los parámetros

El problema de optimización tiene $7N$ variables de diseño, que es la dimensión del vector \mathbf{P} en la ecuación (6.16). Los valores de los límites inferior y superior para las variables de diseño son especificados en dos vectores de dimensión $7N$, de acuerdo con las ecuaciones (4.12) y (6.20):

$$\mathbf{P}_{lb} = [0.06 \quad 0.06 \quad 0.06 \quad 0.6 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad \dots \quad 0.06 \quad 0.06 \quad 0.06 \quad 0.6 \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T \quad (6.42)$$

y

$$\mathbf{P}_{ub} = [0.95 \quad 0.95 \quad 0.95 \quad 1.4 \quad \pi \quad \pi \quad \pi \quad \dots \quad 0.95 \quad 0.95 \quad 0.95 \quad 1.4 \quad \pi \quad \pi \quad \pi]^T. \quad (6.43)$$

6.4.2 Restricciones lineales

Para que las microestructuras que resultan del proceso de optimización sean factibles es necesario que los micro parámetros cumplan con las condiciones (4.11). Esto se asegura imponiendo restricciones de desigualdad lineales mediante la siguiente ecuación

$$\mathbf{A}_{ineq}\mathbf{P} \leq \mathbf{b}_{ineq}, \quad (6.44)$$

donde \mathbf{A}_{ineq} es una matriz de dimensiones $2N \times 7N$ de la forma

$$\begin{aligned}
 & \mathbf{A}_{ineq}(\mathbf{P}) \\
 &= \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & & & \vdots & & & & \ddots & & & & \vdots & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (6.45)
 \end{aligned}$$

y \mathbf{b}_{ineq} es un vector columna con $2N$ elementos nulos.

Además, \mathbf{A}_{ineq} es transformada de acuerdo con la (6.41) para tomar en cuenta las restricciones adicionales impuestas por el filtro sobre los micro parámetros:

$$\tilde{\mathbf{A}}_{ineq} = \mathbf{A}_{ineq} \mathbf{F}. \quad (6.46)$$

Esta transformación asegura que los micro parámetros que resultan de la optimización una vez filtrados satisfagan las restricciones de la ecuación (4.11).

6.4.3 Restricciones no lineales

La restricción no lineal de la ecuación (6.21) sobre los micro parámetros filtrados es especificada como sigue:

$$G_\alpha = \sqrt{P_{7\alpha-2}^2 + P_{7\alpha-1}^2 + P_{7\alpha}^2} - \pi \leq 0 \quad (6.47)$$

para los $\alpha = 1, \dots, N$ elementos.

La restricción global sobre el BV/TV de la ecuación (6.22) es:

$$G_{N+1} = \frac{\sum_{\alpha=1}^N (BV/TV^{(\alpha)} \cdot V^{(\alpha)})}{V(\Omega)} - BV/TV^{max} \leq 0, \quad (6.48)$$

6.4.4 Punto inicial

El punto de inicio o semilla del proceso de optimización es provisto en un vector de la forma

$$\begin{aligned}
 & \mathbf{P}_{ini} \\
 &= \left[t_{cini}^{(1)} t_{hini}^{(1)} t_{vini}^{(1)} t_{eini}^{(1)} \psi_{1ini}^{(1)} \psi_{2ini}^{(1)} \psi_{3ini}^{(1)} \dots t_{cini}^{(N)} t_{hini}^{(N)} t_{vini}^{(N)} t_{eini}^{(N)} \psi_{1ini}^{(N)} \psi_{2ini}^{(N)} \psi_{3ini}^{(N)} \right]^T, \quad (6.49)
 \end{aligned}$$

donde todos los valores satisfacen estrictamente sus límites. Es importante notar que el IPOpt solo tratará de encontrar un mínimo local para el problema, y debido a que pueden existir muchos puntos estacionarios con diferentes valores de la función objetivo, la solución dependerá del punto inicial. La estrategia para ajustar los valores iniciales de los micro parámetros será discutida en la Sección 6.5.2.

6.4.5 Función objetivo

La función objetivo (6.18) se calcula para la solución filtrada del FEA, es decir,

$$\mathcal{R}(\tilde{\mathbf{P}}) = \mathbf{F} \cdot \mathbf{U}(\tilde{\mathbf{P}}), \quad (6.50)$$

6.4.6 Derivadas primeras

Las derivadas primeras de la función de costo, $\partial \mathcal{R} / \partial P_i$, son calculadas usando el método adjunto introducido en la Sección 6.3.4.2, mientras que las derivadas de las ecuaciones de restricción no lineales $\partial G / \partial P_i$ (6.47) y (6.48) son calculadas analíticamente. La evaluación de las derivadas analíticas de (6.47) es inmediata, mientras que para la evaluación de las derivadas (6.48) se incorporan las derivadas de las aproximaciones polinómicas $BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e)$ introducidas en la Sección 4.2.3.

6.4.7 Derivadas segundas

El Hessiano (6.29) es calculado de manera aproximada a través de la especificación de la opción `hessian_approximation` como `limited_memory`. IPOpt aproxima el Hessiano por un método cuasi-Newton de memoria limitada (L-BFGS). El presente problema es especialmente adecuado para utilizar la aproximación cuasi-Newton debido a su densa matriz Hessiana (es decir, con un alto porcentaje de elementos no nulos). A pesar de que el cálculo exacto de las derivadas segundas reduce el número de iteraciones, la alta densidad de la matriz Hessiana hace que el tiempo de cálculo sea muy alto, por lo que la reducción del número de iteraciones no compensa su costo.

6.4.8 Criterios de parada

IPOpt tiene múltiples criterios de parada que pueden ser ajustados según la aplicación. A continuación, se describen las opciones que fueron ajustadas con valores distintos a los predeterminados:

`tol`: Especifica la tolerancia para la convergencia del algoritmo. El algoritmo termina exitosamente si el error escalado es menor que el valor ϵ_{tol} de la ecuación (6.31). El valor por defecto es 10^{-8} .

`acceptable_tol`: Si el algoritmo encuentra “`acceptable_iter`” iteraciones consecutivas con un error menor a `acceptable_tol`, terminará antes de alcanzar la tolerancia “`tol`”. El valor por defecto es 10^{-6} .

`acceptable_iter`: Número de iteraciones aceptables para la finalización del algoritmo. El valor por defecto es 15.

`acceptable_obj_change_tol`: Tolerancia sobre el cambio en la función objetivo. El algoritmo para termina si la diferencia entre el valor de la función objetivo en la iteración actual respecto a la anterior es menor que este valor. El valor por defecto es 10^{20} .

`max_iter`: Número máximo de iteraciones permitido. El valor por defecto es 3000.

Los ajustes para estas opciones serán discutidos en la Sección 6.5.1.

6.5 PUESTA A PUNTO DEL ALGORITMO

La verificación y puesta a punto de la implementación se realizó mediante el análisis de múltiples ejemplos, algunos de los cuales serán discutidos en el próximo capítulo. Por razones de espacio, en esta sección solo se hace referencia a los casos que mejor ilustran los criterios adoptados para ajustar los parámetros del algoritmo.

6.5.1 Criterios de parada

Los criterios de parada fueron ajustados para obtener el mejor rendimiento del algoritmo de optimización en términos de efectividad y tiempo de cómputo. Un comportamiento típico del algoritmo se ilustra en la Figura 6.3 para el ejemplo de un bloque simplemente

apoyado con una carga vertical central de la Figura 6.2. La Figura 6.3 muestra la evolución de la función de costo normalizada $\mathcal{R}/\mathcal{R}_0$ (donde \mathcal{R}_0 es el valor del costo función al comienzo de la optimización) con el número de iteraciones. Se observa que la reducción principal de la función de costo tiene lugar al comienzo del proceso en el orden de cientos de iteraciones y que las mejoras más allá de este punto son marginales. A partir de este comportamiento, se seleccionaron los siguientes valores para los criterios de parada: $\text{tol} = 10^{-5}$, $\text{acceptable_tol} = 10^{-4}$, $\text{acceptable_iter} = 10$ y $\text{acceptable_obj_change_tol} = 10^{-5}$. Se encontró que esta configuración reduce el tiempo de cómputo en aproximadamente 95% con respecto a la configuración por defecto, mientras que el deterioro del valor final de la función de costo es solo de alrededor del 1%.

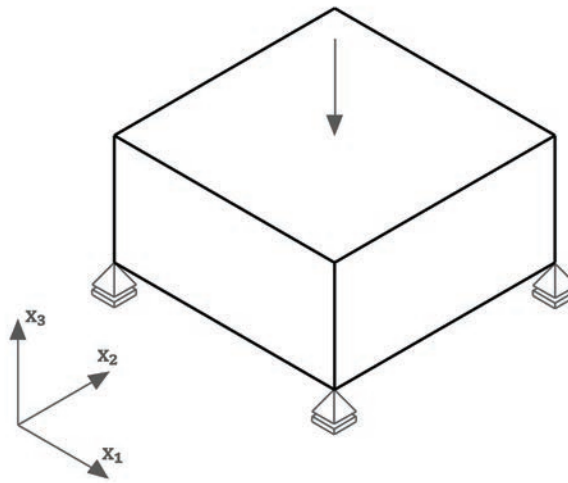


Figura 6.2. Ejemplo de un bloque simplemente apoyado con una carga vertical central.

6.5.2 Punto inicial

El ejemplo del bloque simplemente apoyado con una carga vertical central (Figura 6.2) se usa para mostrar el efecto de los valores iniciales de los micro parámetros sobre el desempeño del algoritmo. El ejemplo fue resuelto para dos fracciones de volumen sólido, $BV/TV^{max} = 0.3$ y $BV/TV^{max} = 0.5$. Los valores iniciales (6.49) para los micro parámetros (t_c, t_h, t_v, t_e) se establecieron usando cuatro criterios (Tabla 6.1): igual a los límites inferiores \mathbf{P}_{lb} (6.42), igual a los límites superiores \mathbf{P}_{up} (6.43) e igual a los valores límite medios $(\mathbf{P}_{lb} + \mathbf{P}_{up})/2$, estos tres casos se resolvieron en combinación con valores iniciales de $0, \pi/2$ y π para los ángulos de orientación (ψ_1, ψ_2, ψ_3); el cuarto criterio usó valores aleatorios para los siete micro parámetros. El caso aleatorio se resolvió para diez conjuntos de valores distintos. La Tabla 6.2 muestra los resultados. Se encontró que cuando los micro parámetros iniciales son iguales a los límites inferiores la convergencia es más rápida (decenas de iteraciones), pero, en la mayoría de los casos, conducen a mínimos locales con valores altos de la función de costo. Los puntos de inicio iguales a los límites superiores de los micro parámetros presentaron el mejor rendimiento; Independientemente de los valores iniciales para los ángulos de orientación, todos lograron valores mínimos casi idénticos para la función de costo en un número similar de iteraciones (en el orden de cientos de iteraciones). Los puntos de partida con los valores medios de los micro parámetros presentaron comportamientos diversos; algunos análisis

lograron alcanzar los mismos valores finales para la función de costo que se lograron con micro parámetros iniciales iguales a los límites superiores. Ningún análisis alcanzó un valor de función de costo menor que el resultante después de establecer los valores iniciales de los micro parámetros iguales a sus límites superiores.

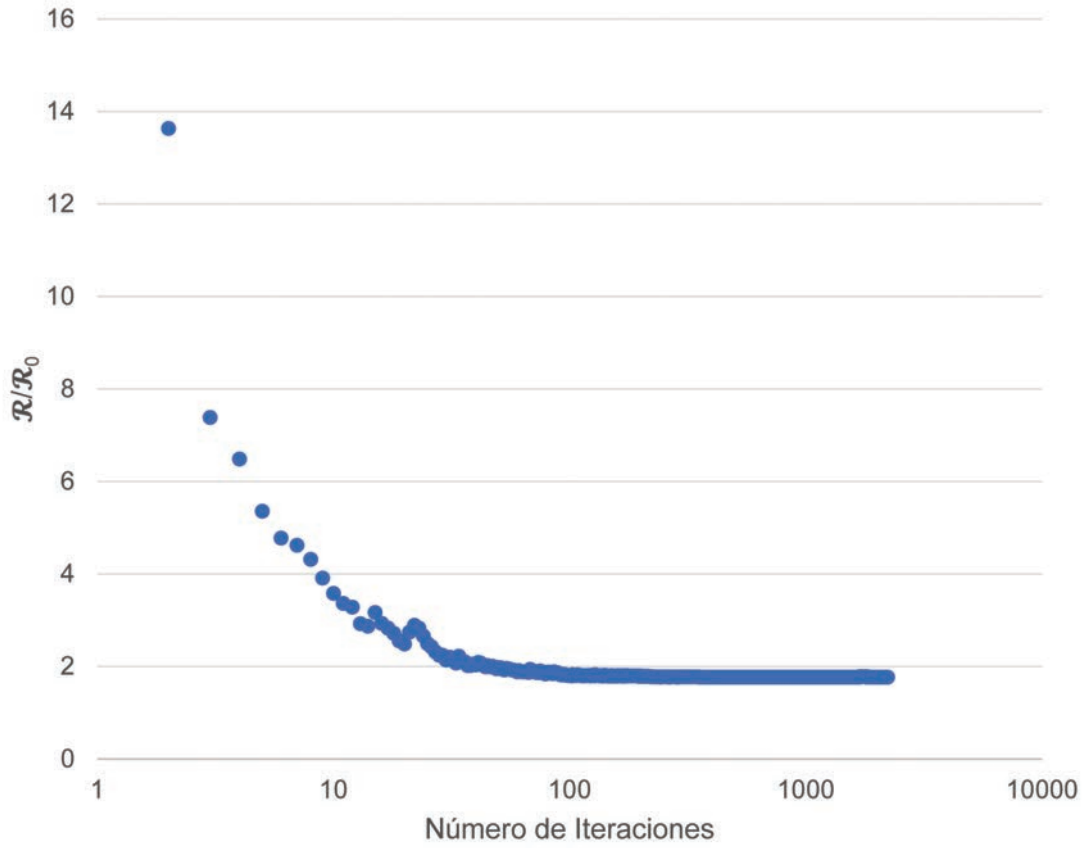


Figura 6.3. Función de costo normalizada, R/R_0 , en función del número de iteraciones para el ejemplo de la Figura 6.2; R_0 es el valor de la función objetivo en el punto inicial.

Sobre la base de los resultados anteriores, se seleccionó como punto inicial los valores de los límites superiores de los micro parámetros. El mejor rendimiento de esta configuración se atribuye al hecho de que los límites superiores de los micro parámetros inducen una dirección de búsqueda inicial uniforme sobre todo el problema. Nótese que los valores máximos de (t_c, t_h, t_v, t_e) producen microestructuras isotrópicas casi sólidas; en consecuencia, cualquier variación admisible de los micro parámetros dará como resultado una disminución de la rigidez y, por lo tanto, una reducción de la función de costo \mathcal{R} , de modo que el gradiente $\partial \mathcal{R} / \partial P_i \leq 0$ en todo el dominio del problema. Además, podría argumentarse que los gradientes $\partial \mathcal{R} / \partial P_i$ seguirán siendo negativos durante las etapas iniciales de la optimización, lo que ayuda a encaminar la solución hacia el mínimo global.

Semilla	t_c	t_h	t_v	t_e	ψ_1	ψ_2	ψ_3
1	0.06	0.06	0.06	0.60	0	0	0
2	0.06	0.06	0.06	0.60	$\pi/2$	$\pi/2$	$\pi/2$
3	0.06	0.06	0.06	0.60	π	π	π
4	0.50	0.50	0.50	1.00	0	0	0
5	0.50	0.50	0.50	1.00	$\pi/2$	$\pi/2$	$\pi/2$
6	0.50	0.50	0.50	1.00	π	π	π
7	0.95	0.95	0.95	1.40	0	0	0
8	0.95	0.95	0.95	1.40	$\pi/2$	$\pi/2$	$\pi/2$
9	0.95	0.95	0.95	1.40	π	π	π
10	aleatorio						

Tabla 6.1. Valores iniciales de los micro parámetros geométricos y los ángulos de rotación analizados empleando el ejemplo del bloque simplemente apoyado con una carga vertical central (Figura 6.2).

BV/TV^{max}	Semilla	Iteraciones	Tiempo (hh:mm:ss)	Compliancia (1/MPa)
0.3	1	13	00:00:15	1.11×10^{-3}
	2	24	00:00:27	7.20×10^{-2}
	3	25	00:00:29	7.74×10^{-2}
	4	448	00:08:29	6.13×10^{-2}
	5	262	00:04:57	5.94×10^{-2}
	6	236	00:04:33	5.94×10^{-2}
	7	377	00:08:20	5.93×10^{-2}
	8	703	00:16:26	5.93×10^{-2}
	9	505	00:11:25	5.93×10^{-2}
	10	406	00:14:01	5.93×10^{-2}
0.5	1	9	00:00:11	6.62×10^{-2}
	2	19	00:00:26	4.83×10^{-2}
	3	10	00:00:18	5.71×10^{-2}
	4	128	00:02:36	3.93×10^{-2}
	5	118	00:02:01	3.93×10^{-2}
	6	153	00:02:54	3.96×10^{-2}
	7	230	00:04:58	3.92×10^{-2}
	8	235	00:05:06	3.92×10^{-2}
	9	227	00:04:22	3.92×10^{-2}
	10	244	00:06:46	3.92×10^{-2}

Tabla 6.2. Resultados y tiempos de cálculo del ejemplo del bloque simplemente apoyado con una carga vertical central (Figura 6.2) para los distintos conjuntos de micro parámetros iniciales de en la **Tabla 6.1**.

6.5.3 Cálculo de la sensibilidad

Mediante un estudio del tiempo de computo del algoritmo se identificó que el cálculo de sensibilidad de la función objetivo es uno de los procesos más demandantes. Por lo tanto, la selección de un método eficiente para el cálculo de la sensibilidad es clave para reducir el costo computacional del proceso de optimización. Las alternativas disponibles fueron descritas en la Sección 6.3.4. El método adjunto (ver Sección 6.3.4.2) requiere la solución del problema adjunto (6.37) para cada función de costo \mathcal{R} , mientras que el método de directo (ver Sección 6.3.4.1) requiere una retro-substitución por cada uno de los parámetros de diseño en \mathbf{P}^{226} . En consecuencia, ya que en este trabajo se tiene una sola función de costo y una gran cantidad de parámetros de diseño, se deduce, a priori, que el método adjunto es el más eficiente.

Lo expuesto en el párrafo anterior fue corroborado determinando los tiempos de cómputo de ambos métodos para múltiples ejemplos. Se concluyó que en todos los casos el método adjunto tiene un menor costo computacional, siendo la diferencia en tiempo respecto al método directo altamente dependiente del tamaño del problema.

6.5.4 Evaluación de las funciones polinómicas

A partir del estudio del tiempo de computo también se determinó que el segundo aspecto que se debía mejorar es la evaluación de las funciones polinómicas. Para esto, las funciones de evaluación de las interpolaciones polinómicas de $\mathcal{C}(t_c, t_h, t_v, t_e)$ y $BV/TV(t_c, t_h, t_v, t_e)$ así como también de sus derivadas fueron optimizadas usando el paquete CodeGeneration de Maple²²⁷.

La Tabla muestra los tiempos de computo del problema de la Figura 6.2 para $BV/TV^{max} = 0.3$ y $BV/TV^{max} = 0.5$. Los resultados son el promedio de doce valores iniciales aleatorios para los micro parámetros y se muestran los valores de iteraciones y tiempo de computo promedio y máximo para cada caso. Se observa que el tiempo de cómputo para alcanzar la convergencia de la implementación con el método adjunto y los polinomios optimizados fue de solo un 0.5 % del requerido con el método directo y los polinomios previos a la optimización (Los resultados previos se pueden observar en la Tabla 6.4).

BV/TV^{max}	Iteraciones promedio	Iteraciones máximas	Tiempo promedio (hh:mm:ss)	Tiempo máximo (hh:mm:ss)	Compliance ($N \cdot mm$)
0.3	700	947	00:15:49	00:23:22	$5.23 \pm 0.01 \times 10^{-2}$
0.5	507	694	00:11:17	00:22:43	$3.69 \pm 0.01 \times 10^{-2}$

Tabla 6.3. Resultados obtenidos sobre el ejemplo de la Figura 6.2 utilizando el método adjunto para el cálculo de la sensibilidad y polinomios optimizados.

BV/TV^{max}	Iteraciones	Tiempo (hh:mm:ss)	Compliance (1/MPa)
0.3	843	63:13:38	5.23×10^{-2}
0.5	652	29:33:35	3.69×10^{-2}

Tabla 6.4. Resultados obtenidos sobre el ejemplo de la Figura 6.2 utilizando el método directo para el cálculo de la sensibilidad y polinomios sin optimizar.

6.5.5 Filtrado de los parámetros

El tamaño del radio del filtro se parametrizó como un múltiplo del tamaño del elemento, de modo que $r_f = k_f \cdot l_e$, donde k_f es el parámetro que define el tamaño y l_e es el tamaño del elemento medio de la discretización de elementos finitos. Se investigó el efecto del radio del filtro para los dos problemas ilustrados en la Figura 6.4: (a) un panel sometido a una tracción uniforme, y (b) una viga en voladizo corta con una carga vertical puntual. Aunque los ejemplos son 2D, se resolvieron usando modelos 3D. Los modelos se discretizaron mediante una malla regular de $10 \times 10 \times 1$ elementos hexaédricos isoparamétricos de ocho nodos a la que se aplicaron condiciones de contorno de desplazamiento para imitar una condición de deformación plana en el plano $x_2 - x_3$. La restricción para la fracción de volumen global se estableció como $BV/TV^{max} = 0.5$ para ambos problemas. La Figura 6.5 ilustra los resultados para $k_f = 0$ (sin filtro aplicado), $k_f = 1.5$ y $k_f = 2.9$. Los símbolos indican las características de la microestructura en los centroides de los elementos finitos: la orientación de las cruces corresponde a las dos direcciones ortotrópicas contenidas en el plano, los tamaños son proporcionales a la rigidez y los colores indican la BV/TV .

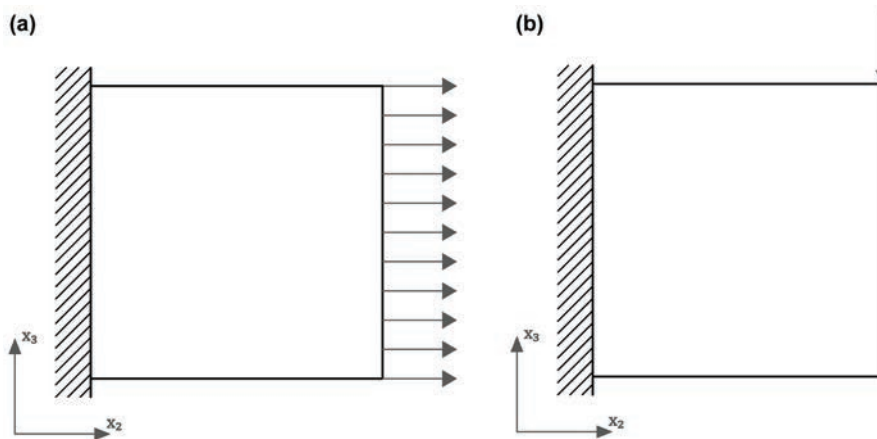


Figura 6.4. Ejemplos empleados para el ajuste del radio del filtro: **(a)** un panel sometido a una tracción uniforme, y **(b)** una viga en voladizo corta con una carga vertical puntual.

El panel sometido a tracción es el problema más exigente; se espera que produzca una distribución uniforme de microestructuras con BV/TV constante y con la máxima rigidez alineada en la dirección de la fuerza. Los resultados de las Figura 6.5(a) muestran que la optimización no conduce a una microestructura uniforme cuando no se aplica el filtro ($k_f = 0$) ni cuando el filtro se extiende solo a los primeros elementos vecinos ($k_f = 1.5$). El filtro con $k_f = 2.9$, que se extiende sobre dos capas de elementos vecinos, produce la solución esperada. Vale la pena mencionar que la diferencia entre los valores de la función de costo resultante de la solución no filtrada y la filtrada con $k_f = 2.9$ es de solo el 2%.

La solución para la viga en voladizo corta se compara con la de un análisis de optimización topológica mostrado en la Figura 6.6, que se calculó utilizando el programa *top3dapp* de Matlab desarrollado por Liu y Tovar (2014). La comparación con los resultados en las Figura 6.5(b) muestra que sin filtro, la distribución espacial resultante de BV/TV se ajusta a la estructura de la viga del análisis de optimización topológica: las microestructuras en la parte sólida tienen los máximos de BV/TV y rigidez, mientras que la BV/TV y la rigidez de las microestructuras en la parte hueca son muy bajas. Como se esperaba, el filtro suaviza progresivamente la transición brusca en la distribución espacial de la

microestructura; para $k_f = 2.9$ la estructura de la viga prácticamente ha desaparecido. A diferencia del panel sometido a tracción, el filtro tiene un efecto marcado en el valor final para la función de costo; el valor final de la función de costo para $k_f = 2.9$ es aproximadamente un 9% más alto que para $k_f = 0$.

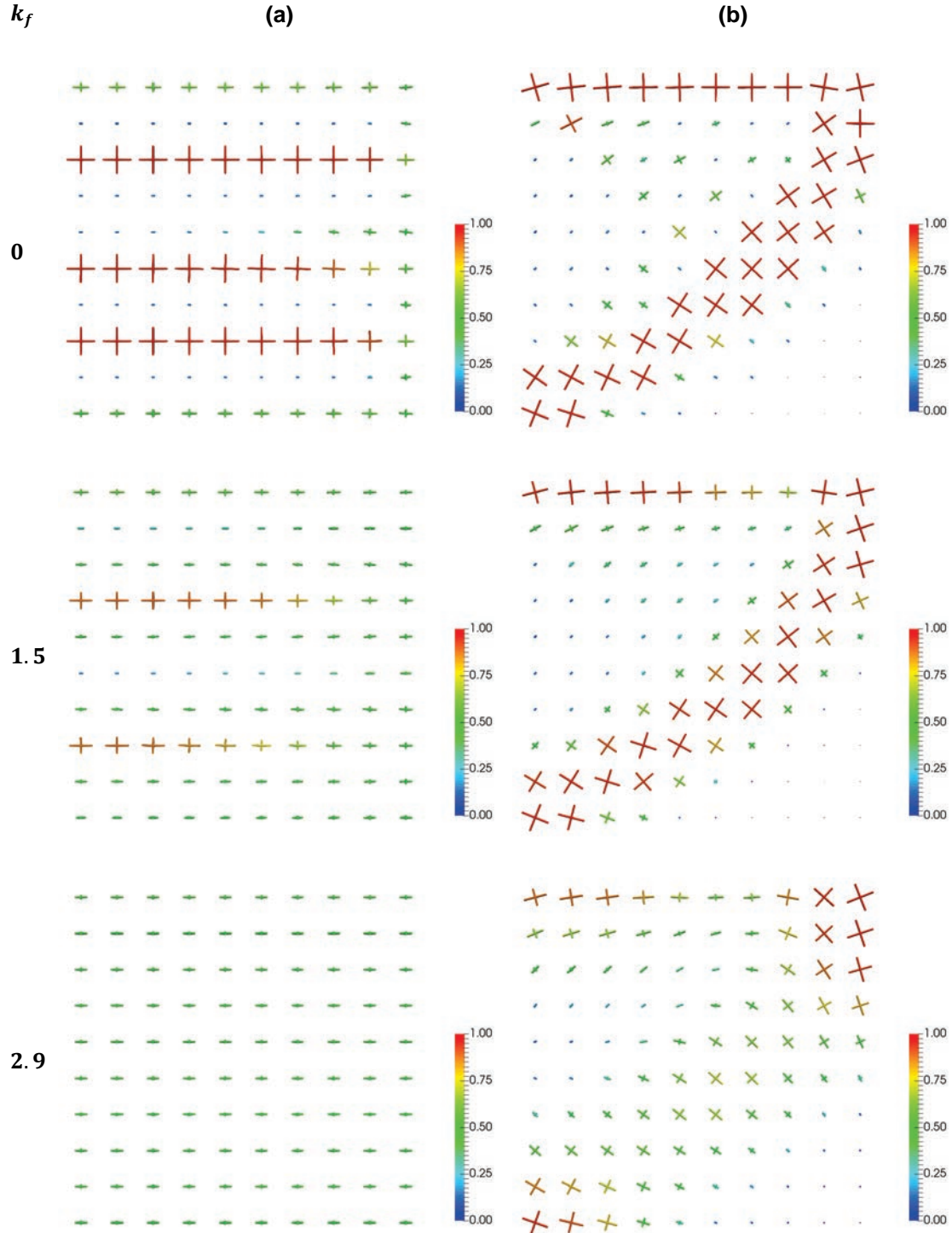


Figura 6.5. Resultados de los problemas de la Figura 6.4 en función del radio de filtro. Los símbolos indican las características de la microestructura en los centroides de los elementos finitos: la orientación de las cruces corresponde a las dos direcciones ortotrópicas contenidas en el plano, los tamaños son proporcionales a la rigidez y los colores indican la BV/TV .

Aunque el ajuste del filtro está sujeto a las características particulares y requisitos de continuidad del usuario para cada problema individual, el ejemplo del panel sometido a tracción permite inferir que un filtro que se extiende sobre dos capas de elementos vecinos remedia los efectos de checkerboard. Se debe tener en cuenta que, además de la corrección del checkerboard, el filtrado también se puede utilizar para mejorar la fabricabilidad de los diseños.

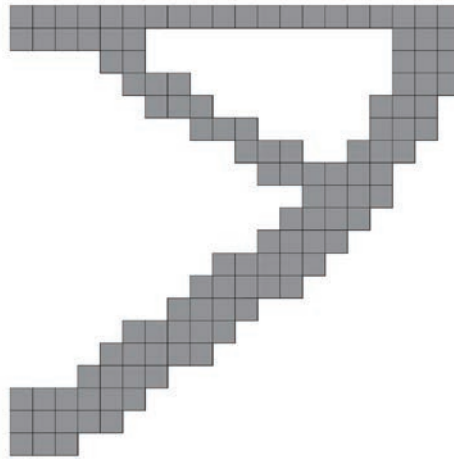


Figura 6.6. Solución de referencia para el problema de la viga en voladizo corta; solución obtenida mediante optimización topológica usando la aplicación *top3dapp* de Liu y Tovar²²⁸.

6.6 CONCLUSIONES

Este capítulo presenta un método para el diseño multiescala de sólidos elásticos de compliancia mínima con microestructuras celulares de hueso trabecular biomiméticas. El método utiliza un modelo de elementos finitos para la evaluación de la compliancia estructural, junto con el optimizador para problemas restringidos no lineales IPOpt (Interior Point Optimizer) de Wächter & Biegler⁵³ para calcular los valores locales óptimos de los micro parámetros que definen la arquitectura y orientación microestructural. La microarquitectura celular parametrizada es la introducida por Kowalczyk⁴¹, que fue estudiada en detalle en el Capítulo 4.

IPOpt demostró ser el más eficiente entre los algoritmos de optimización no lineales restringidos probados: conjunto activo, programación cuadrática secuencial y asíntotas móviles. IPOpt superó a los otros algoritmos en términos de costo computacional y eficiencia de la solución.

Las características más destacadas de la implementación son: el uso de una metodología de superficie de respuesta precalculada (RSM) para la evaluación del tensor elástico de la microestructura en función de los micro parámetros, el uso de un método adjunto para el cálculo de la sensibilidad de la respuesta mecánica macroscópica a la variación de los micro parámetros, y el uso de la aproximación cuasi Newton para la evaluación de la matriz Hessiana. Estas tres características dan como resultado mejoras significativas en el desempeño del algoritmo.

Se encontró que los valores predeterminados de los criterios de parada de IPOpt eran demasiado conservadores para la presente aplicación. Los criterios de parada $tol = 10^{-5}$, $acceptable_tol = 10^{-4}$, $acceptable_iter = 10$ y $acceptable_obj_change_tol = 10^{-5}$ reducen el tiempo de cálculo en alrededor del 95% con respecto a la configuración

predeterminada, mientras que el deterioro de la función de costo es solo de alrededor del 1%.

Los valores iniciales de los micro parámetros juegan un papel clave en la efectividad del algoritmo de optimización y en el tiempo de cálculo. El mejor rendimiento se obtuvo cuando los valores iniciales de los micro parámetros geométricos se establecieron iguales a sus límites superiores; los valores iniciales de los micro parámetros que determinan la orientación de las trabéculas no tienen efecto sobre el rendimiento del algoritmo. El mejor rendimiento de dicho ajuste se atribuye al hecho de que produce un gradiente negativo homogéneo de la rigidez con respecto a cualquier variación admisible de los micro parámetros sobre todo el dominio del problema. Se podría argumentar que ese gradiente negativo durante las etapas iniciales de la optimización ayuda a encaminar la solución hacia el mínimo global.

Para remediar los efectos de checkerboard se utiliza un filtro ponderado sobre los micro parámetros que se extiende sobre dos capas de elementos vecinos. Se observó que este filtrado deteriora el valor final de la función de costo. Además de la corrección del checkerboard, el filtrado también podría usarse para mejorar la fabricabilidad de los diseños al limitar el gradiente espacial de los micro parámetros en el dominio de optimización.

En el próximo capítulo, el método de optimización se utilizará para resolver una serie de casos de estudio y para el análisis del extremo proximal de un fémur.

7

CASOS DE ANÁLISIS

En el capítulo anterior se introdujo una herramienta para optimizar la rigidez de cuerpos sólidos con microestructuras trabeculares artificiales. En este capítulo se aplicará esta herramienta a la resolución de una serie de problemas. En primer lugar, se demostrará la efectividad de la herramienta mediante la solución de cuatro problemas de evaluación cuyos resultados se compararán con soluciones de referencia obtenidas empleando optimización topológica. Finalmente, se explorará la capacidad de la herramienta para reproducir la microestructura de un fémur proximal sometido a cargas fisiológicas normales.

7.1 PROBLEMAS DE EVALUACIÓN

El desempeño del método de optimización multiescala propuesto es demostrado para cuatro problemas de evaluación: un bloque simplemente apoyado con una carga vertical central, una viga en voladizo, una viga de Messerschmitt-Bolkow-Blohm (MBB) y una viga en forma de L. Las geometrías, dimensiones, cargas y condiciones de contorno de los problemas se muestran en la Figura 7.1. Se realizaron dos modelos para cada problema, uno sin filtrado ($k_f = 0$) y con un filtro de radio $r_f = 2.9 \cdot l_e$; el tamaño de elemento para todos los modelos es $l_e = 100 \text{ mm}$ y la carga $P = 100 \text{ N}$. El bloque simplemente apoyado fue resuelto para $BV/TV^{max} = 0.2, 0.3, 0.4$ y 0.5 , la viga en voladizo para $BV/TV^{max} = 0.3$, y la viga MBB y la viga en forma de L para $BV/TV^{max} = 0.2$. El número de variables de diseño de los problemas de optimización es de 56000 a 336000 para el bloque simplemente apoyado y la viga MBB, respectivamente (ver Tabla 7.1). En la Tabla 7.1 se reportan también la densidad (número de elementos no nulos dividido el número total de elementos) de las matrices que contienen las restricciones de desigualdad para los problemas con y sin el filtro, A_{ineq} (6.45) y \tilde{A}_{ineq} (6.46), respectivamente. A pesar de que

las densidades de las matrices son siempre muy bajas (menos de 10^{-3}), es importante notar que la utilización del filtro aumenta la densidad en dos órdenes de magnitud. Todos los problemas fueron resueltos en un HP ML350p Gen8 con dos procesadores Intel Xeon E5-2620 y 136 GB de RAM.

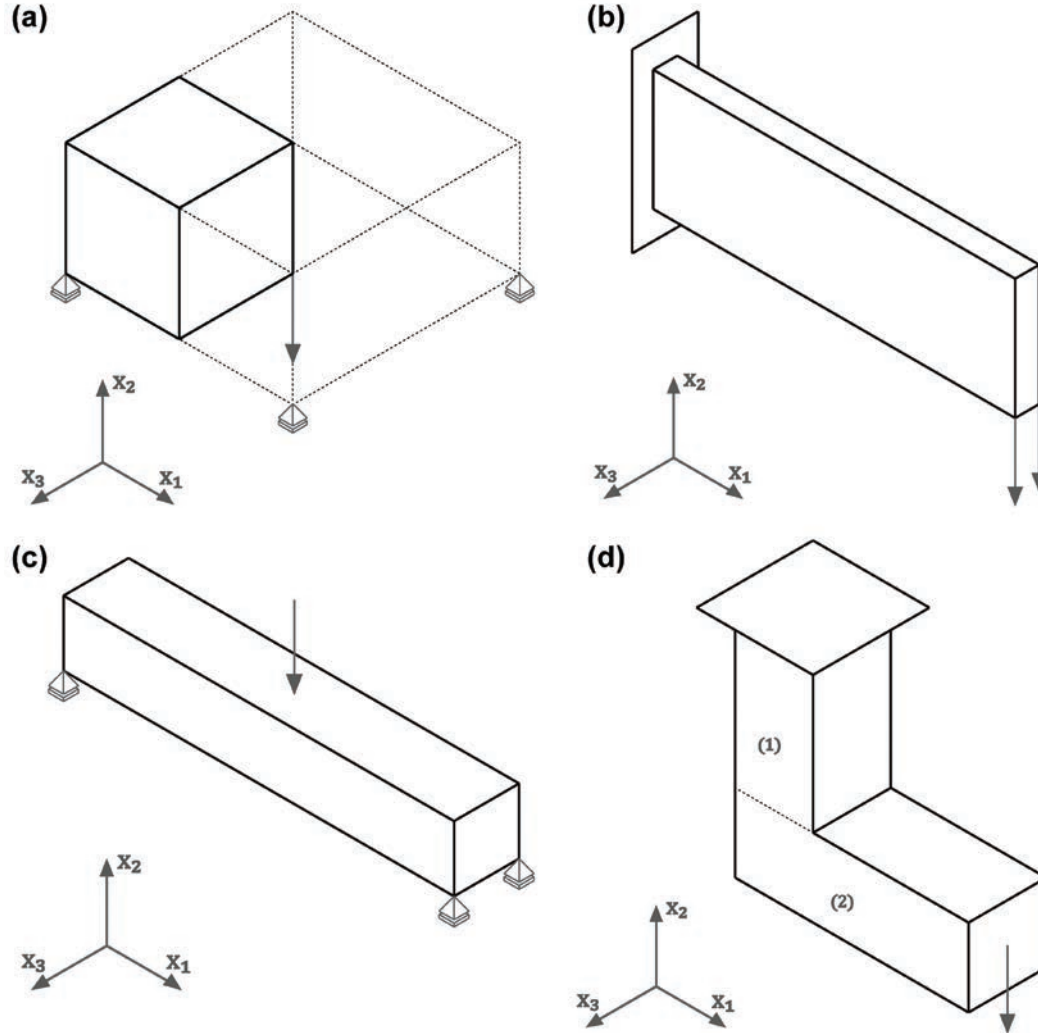


Figura 7.1. Problemas de evaluación comparativa estándar empleados para la evaluación de la herramienta de optimización multiescala. **(a)** Bloque simplemente apoyado con una carga vertical central. Dimensiones: $1\text{ m} \times 1\text{ m} \times 1\text{ m}$. Malla: $20 \times 20 \times 20$. **(b)** Viga en voladizo. Dimensiones: $6\text{ m} \times 2\text{ m} \times 0.4\text{ m}$. Malla: $60 \times 20 \times 4$. **(c)** Viga de Messerschmitt-Bolkow-Blohm (MBB). Dimensiones: $12\text{ m} \times 2\text{ m} \times 2\text{ m}$. Malla: $120 \times 20 \times 20$. **(d)** Viga en forma de L. Dimensiones: (1) $2\text{ m} \times 4\text{ m} \times 2\text{ m}$ (2) $6\text{ m} \times 2\text{ m} \times 2\text{ m}$. Malla: (1) $20 \times 40 \times 20$ (2) $60 \times 20 \times 20$.

Los cuatro ejemplos también se resolvieron usando *top3dapp* para obtener soluciones de referencia. Las fracciones de volumen objetivo para *top3dapp* se especificaron con los valores de BV/TV^{max} correspondientes a cada ejemplo; los parámetros para el filtro de escala de grises, la función de penalización y los criterios de parada se fijaron como en los ejemplos de Liu y Tovar²²⁸; Las discretizaciones de los modelos fueron las mismas que se usaron para la optimización multiescala.

En la Tabla 7.1 se pueden ver los resultados para los números de iteraciones, los tiempos de cálculo y los valores finales de la función de costo, \mathcal{R}_{min} ; también se muestran los valores finales de la función de costo de *top3dapp*, \mathcal{R}_{top3d} . Estos resultados muestran el

efecto del filtro en el rendimiento del algoritmo. El filtro disminuye el número de iteraciones, pero, al mismo tiempo, incrementa el tiempo de cómputo; claramente, la mayor complejidad de las restricciones de desigualdad debidas a la aplicación del filtro (que se refleja en el incremento de la densidad de \tilde{A}_{ineq}) encarece las iteraciones. Los incrementos en el tiempo de cómputo dependen del problema; si bien es casi insignificante para la viga en voladizo (menos del 2%), casi triplica el tiempo de cómputo para la viga MBB y la viga en forma de L. Al mismo tiempo, el filtro deteriora el valor final de la función de costo. Los incrementos de \mathcal{R}_{min} con el filtro van desde el 5% para la viga MBB hasta el 14% para la viga en forma de L. En todos los casos, la optimización multiescala produce mejores resultados (valores más bajos para \mathcal{R}) que *top3dapp*; la mejora relativa va desde el 14% para la viga en forma de L hasta el 75% para el bloque simplemente apoyado. Resultados similares son reportados por autores que han implementado algoritmos de optimización topológica concurrente en la macro y la micro escala²²⁹.

Caso	BV/TV ^{max}	Variables de diseño	k _f	Densidad de \tilde{A}_{ineq}	Iteraciones	Tiempo (hh:mm:ss)	\mathcal{R}_{min} (N · mm)	\mathcal{R}_{top3d} (N · mm)	
(a)	0.2	56000	0	$3.5 \cdot 10^{-5}$	861	03:17:05	113.57	351.65	
			2.9	$2.8 \cdot 10^{-3}$	421	06:14:17	125.17		
	0.3		0	$3.5 \cdot 10^{-5}$	525	01:24:27	82.94	294.17	
			2.9	$2.8 \cdot 10^{-3}$	214	01:55:48	88.45		
	0.4		0	$3.5 \cdot 10^{-5}$	598	02:02:41	69.51	270.41	
			2.9	$2.8 \cdot 10^{-3}$	224	02:48:13	72.15		
(b)	0.5	33600	0	$3.5 \cdot 10^{-5}$	863	03:15:35	62.19	258.71	
			2.9	$2.8 \cdot 10^{-3}$	92	01:10:15	63.89		
0.3	0		$6.0 \cdot 10^{-5}$	908	01:07:27	6219.81	9666.67		
	2.9		$3.9 \cdot 10^{-3}$	553	01:08:17	6560.14			
(c)	0.2		336000	0	$6.0 \cdot 10^{-6}$	648	11:57:58	887.03	1503.20
				2.9	$5.0 \cdot 10^{-4}$	370	34:24:23	936.32	
(d)	0.2	280000		0	$7.1 \cdot 10^{-6}$	767	17:07:45	3248.42	4358.63
				2.9	$5.9 \cdot 10^{-4}$	599	63:55:01	3743.70	

Tabla 7.1. Resultados obtenidos sobre los problemas de evaluación comparativa estándar mostrados en la Figura 7.1.

Las Figuras 7.2 a 7.5 muestran las soluciones filtradas de los cuatro problemas: en las subfiguras (a) se pueden ver las distribuciones espaciales de BV/TV; las subfiguras (b) muestran mapas de la ortotropía y la rigidez de las trabéculas en los planos indicados en las subfiguras (a); en las subfiguras (c) muestran las zonas ocupadas por las microestructuras con $BV/TV \geq 0.3$; las subfiguras (d) son las soluciones obtenidas con *top3dapp*; y las subfiguras (e) ilustran las microestructuras resultantes en las posiciones indicadas en (a). Estos resultados permiten observar que las zonas donde se ubican las microestructuras artificiales con las fracciones volumétricas más altas (ver subfiguras (a) y (c)) coinciden con la fase sólida de la optimización topológica (ver subfiguras (d)); más

aún, las microestructuras con los BV/TV más altos (por ejemplo, las microestructuras designadas como (1) y (2) en las subfiguras (e)) se encuentran mayormente en los límites exteriores de las estructuras obtenidas empleando optimización topológica. Esta última observación es coherente con el hecho de que para problemas dominados por flexión (como las vigas en voladizo, MBB y en forma de L), la optimización topológica resulta en estructuras abiertas, siendo las vigas en la periferia aquellas que más contribuyen a la rigidez global. La fracción volumétrica de las microestructuras se reduce marcadamente fuera de estas regiones periféricas, según los patrones de la fase sólida de la optimización topológica (ver subfiguras (b)). Este comportamiento es especialmente evidente para la viga MBB, cuyo mapa de BV/TV sobre el plano mostrado en la Figura 7.4(b) reproduce el “agujero” que resulta del análisis de optimización topológica (Figura 7.4(d)).

Finalmente, se estudió la anisotropía de las soluciones. Con este objetivo, los tensores elásticos resultantes en los puntos de muestreo del cuerpo (los centroides de los elementos finitos) fueron descompuestos en la suma de sus clases de simetría isotrópica, hexagonal, tetragonal y ortorrómbica,

$$\mathbf{C} = \mathbf{C}_{iso} + \mathbf{C}_{hex} + \mathbf{C}_{tet} + \mathbf{C}_{ort}, \quad (7.1)$$

y normalizados tal que

$$c_{iso} + c_{hex} + c_{tet} + c_{ort} = 1. \quad (7.2)$$

Los cálculos para la descomposición y la normalización de los tensores de elasticidad fue realizada usando el *Matlab Seismic Anisotropy Toolkit* (MSAT) de Walker y Wookey¹⁷⁰.

La Figura 7.6 presenta las clases de simetría normalizadas (7.2) en función de BV/TV para las soluciones no filtradas de la viga MBB. También se incluyen en la Figura 7.6 las estimaciones del valor mínimo posible para el c_{iso} y los valores máximos posibles de c_{hex} , c_{tet} y c_{ort} de la microestructura parametrizada. Estos límites se calcularon mediante una versión adaptada del algoritmo de búsqueda de patrones introducido en la Sección 4.3.

La Figura 7.6 muestra que, cuando no se utiliza ningún filtro, los resultados de la clase de simetría se agrupan a lo largo de líneas. A continuación, vamos a analizar en detalle las microestructuras asociadas a las líneas marcadas en verde en la Figura 7.7, cuyos micro parámetros se presentan en la Figura 7.8. Se observa que los valores de los micro parámetros siguen un patrón determinado: $t_h = t_c$, $t_v = 0.95$ y $0.60 \geq t_e \geq 0.65$, lo que está de acuerdo con las restricciones en las ecuaciones (4.11) y (4.12). Claramente, el agrupamiento de los resultados es consecuencia de las restricciones sobre los micro parámetros. Las otras líneas indicadas en la Figura 7.7 presentaron comportamientos similares. Es importante señalar que las microestructuras asociadas a cada una de las líneas no se encuentran agrupadas en regiones específicas del modelo, sino que se extienden en todo el dominio sin ningún patrón específico.

La Figura 7.9 muestra las fracciones de las clases de simetría en fracción de BV/TV para la solución filtrada. Se puede observar que el filtrado desagrupa los resultados de las clases de simetría, que ahora se extienden sobre los espacios factibles. En la Figura 7.10(a) y (b) se comparan los valores de los micro parámetros de todos los puntos de muestreo de las soluciones sin filtrar y filtrada, respectivamente. Se observa que el filtrado también desagrupa los valores de los micro parámetros, que presentan algunas dispersiones. De todos modos, aún se puede reconocer el patrón general mostrado en la solución sin filtrar. En este sentido, la mayor diferencia consiste en la desaparición por efecto del filtro de los valores extremos $t_e = 1.4$.

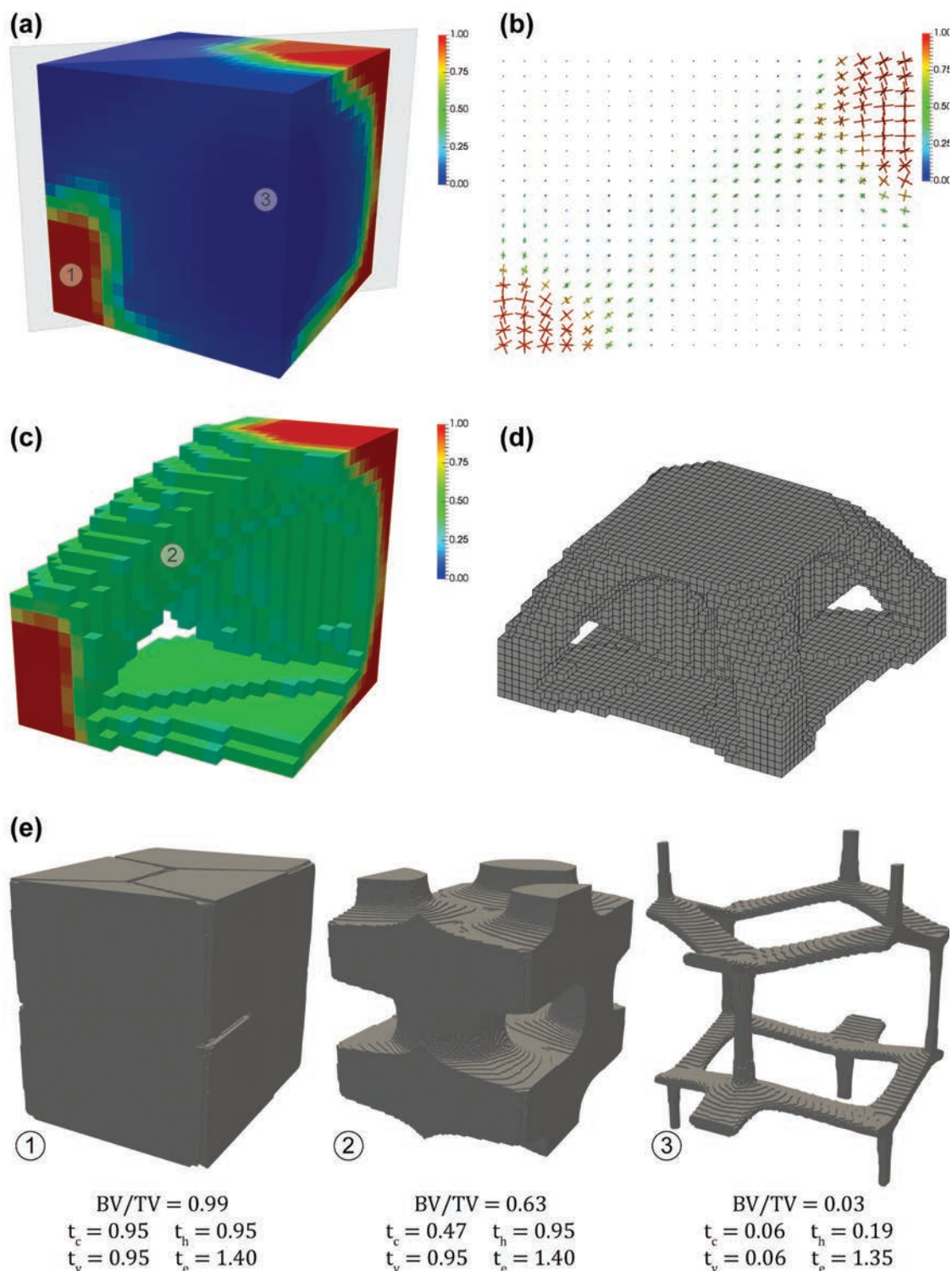


Figura 7.2. Resultados obtenidos sobre el modelo (a) de la Figura 7.1 empleando un filtro sobre los parámetros de diseño. En (a) se muestra la fracción volumétrica de las trabéculas contenidas en cada elemento. En (b) se puede ver el corte por el plano mostrado en (a). Las barras están orientadas según las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y su dimensión representa el módulo de elasticidad en esas direcciones. En la figura (c) se muestran solamente los elementos con una fracción volumétrica mayor a 0.30; la leyenda de colores muestra la fracción volumétrica en cada uno de los puntos de muestreo. En (d) se muestra la optimización topológica realizada empleando el *top3dapp*.

En (e) se puede ver la geometría, la fracción volumétrica y los micro parámetros geométricos de las trabéculas artificiales ubicadas en los puntos marcados en (a) y (c).

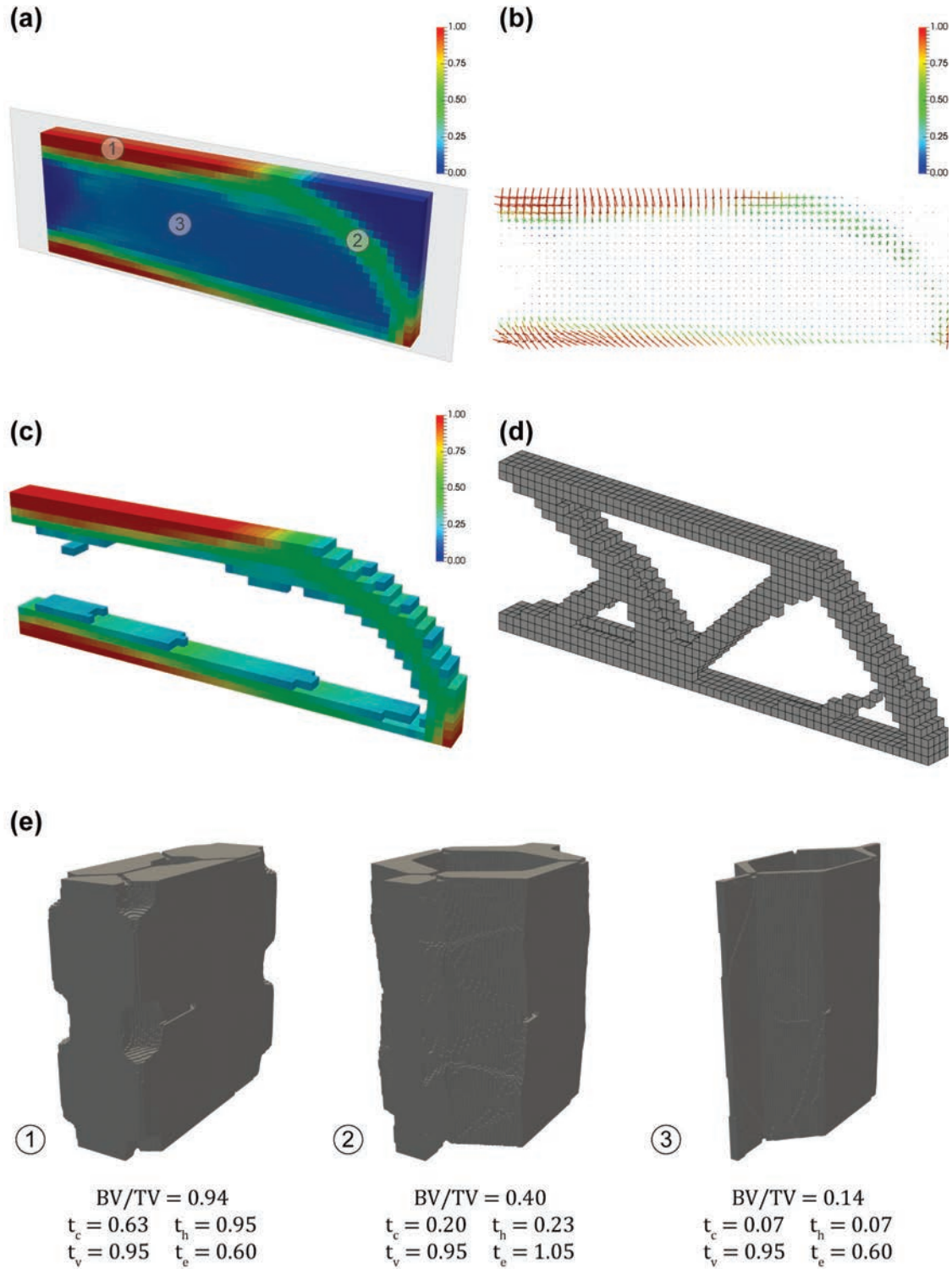


Figura 7.3. Resultados obtenidos sobre el modelo (b) de la Figura 7.1 empleando un filtro sobre los parámetros de diseño. En (a) se muestra la fracción volumétrica de las trabéculas contenidas en cada elemento. En (b) se puede ver el corte por el plano mostrado en (a). Las barras están orientadas según las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y su dimensión representa el módulo de elasticidad en esas direcciones. En la figura (c) se muestran solamente los elementos con una fracción volumétrica mayor a 0.30; la leyenda de colores muestra la fracción volumétrica en cada uno de los puntos de muestreo. En (d) se muestra la optimización topológica realizada empleando el *top3dapp*. En (e) se puede ver la geometría, la fracción volumétrica y los micro parámetros geométricos de las trabéculas artificiales ubicadas en los puntos marcados en (a).

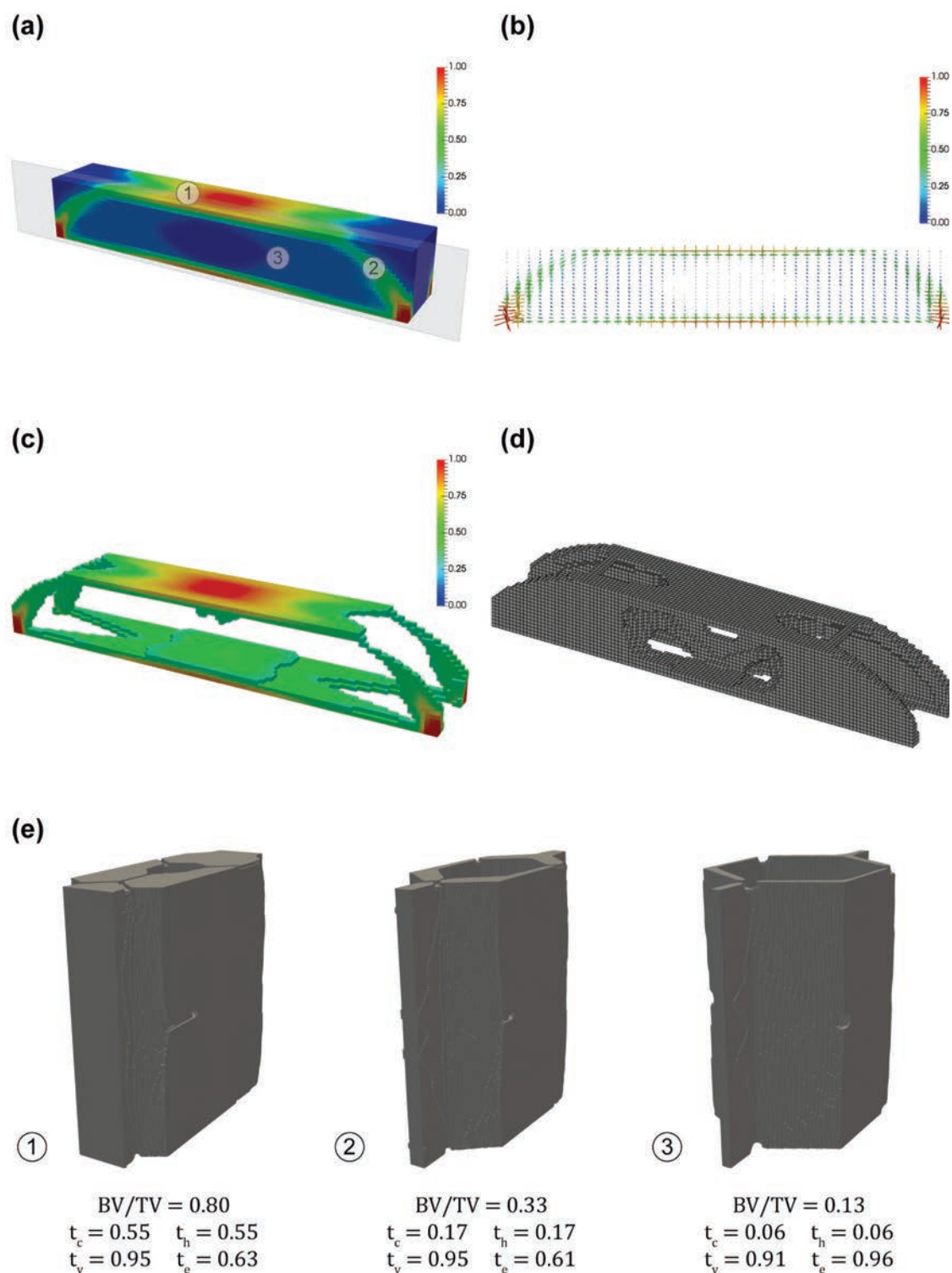


Figura 7.4. Resultados obtenidos sobre el modelo (c) de la Figura 7.1 empleando un filtro sobre los parámetros de diseño. En (a) se muestra la fracción volumétrica de las trabéculas contenidas en cada elemento. En (b) se puede ver el corte por el plano mostrado en (a). Las barras están orientadas según las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y su dimensión representa el módulo de elasticidad en esas direcciones. En la figura (c) se muestran solamente los elementos con una fracción volumétrica mayor a 0.30; la leyenda de colores muestra la fracción volumétrica en cada uno de los puntos de muestreo. En (d) se muestra la optimización topológica realizada empleando el *top3dapp*.

En (e) se puede ver la geometría, la fracción volumétrica y los micro parámetros geométricos de las trabéculas artificiales ubicadas en los puntos marcados en (a).

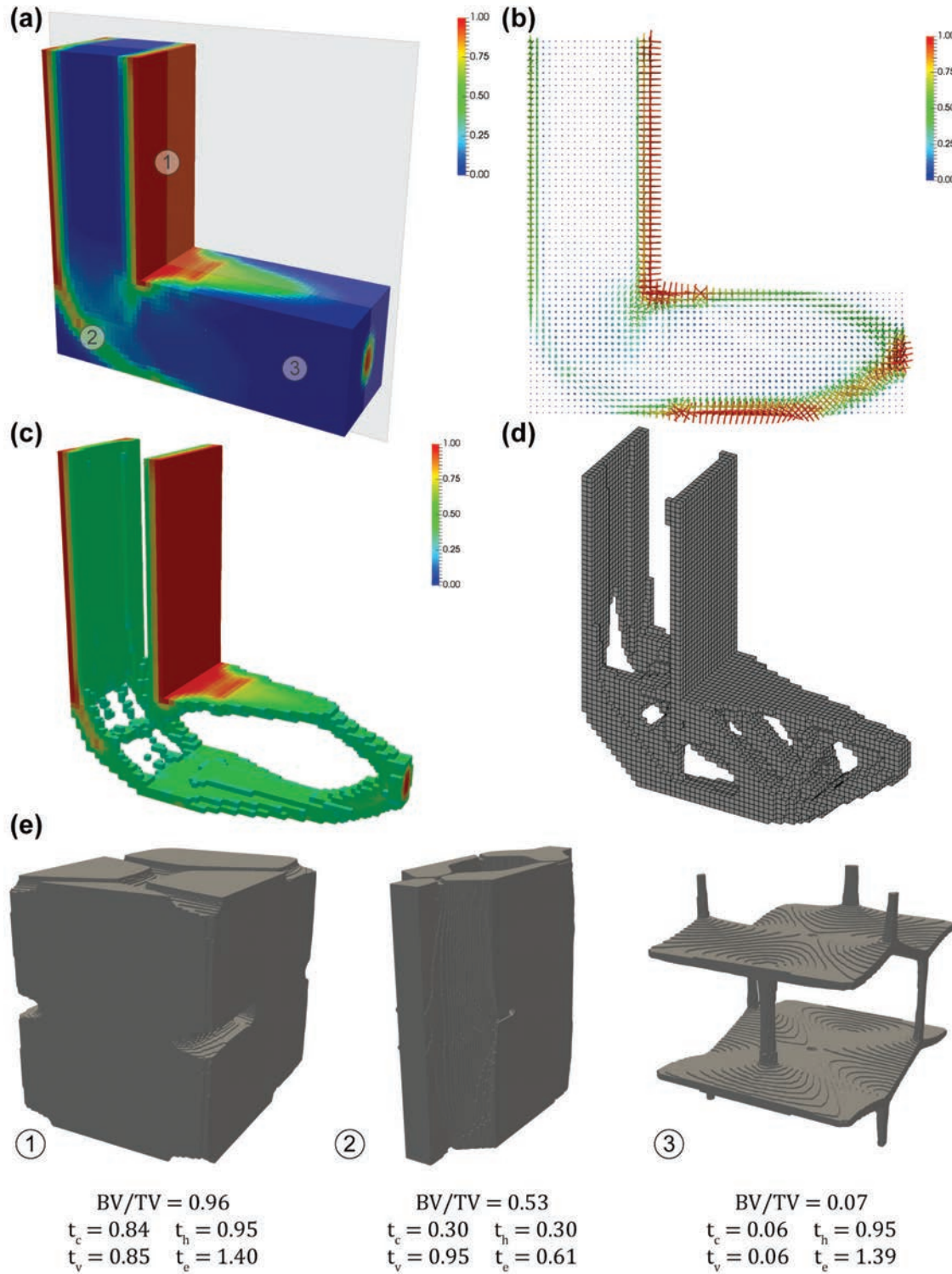


Figura 7.5. Resultados obtenidos sobre el modelo (d) de la Figura 7.1 empleando un filtro sobre los parámetros de diseño. En (a) se muestra la fracción volumétrica de las trabéculas contenidas en cada elemento. En (b) se puede ver el corte por el plano mostrado en (a). Las barras están orientadas según las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y su dimensión representa el módulo de elasticidad en esas direcciones; la leyenda de colores muestra la fracción volumétrica en cada uno de los puntos de muestreo. En la figura (c) se muestran solamente los elementos con una fracción volumétrica mayor a 0.30. En (d) se muestra la optimización topológica realizada empleando el *top3dapp*. En (e) se puede ver la geometría, la fracción volumétrica y los micro parámetros geométricos de las trabéculas artificiales ubicadas en los puntos marcados en (a).

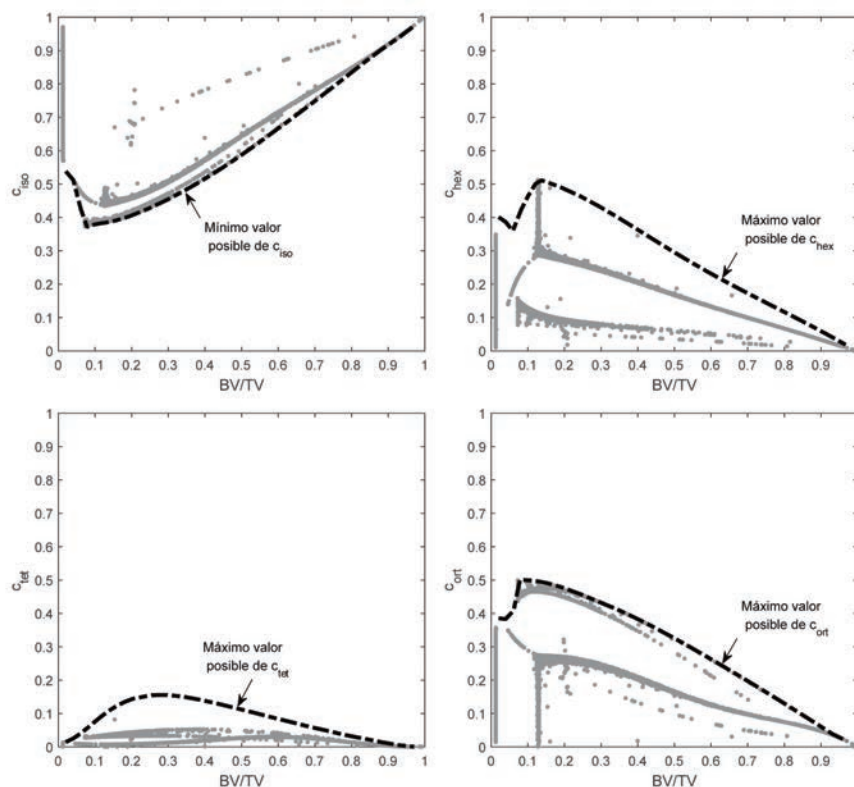


Figura 7.6. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución no filtrada del ejemplo de la viga MBB.

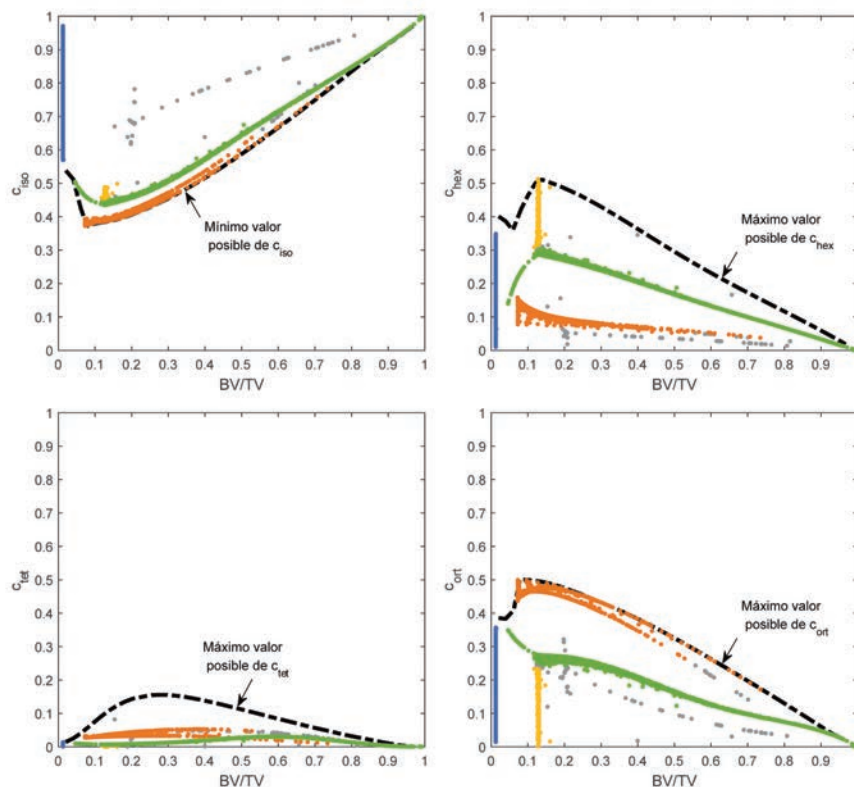


Figura 7.7. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución no filtrada del ejemplo de la viga MBB.

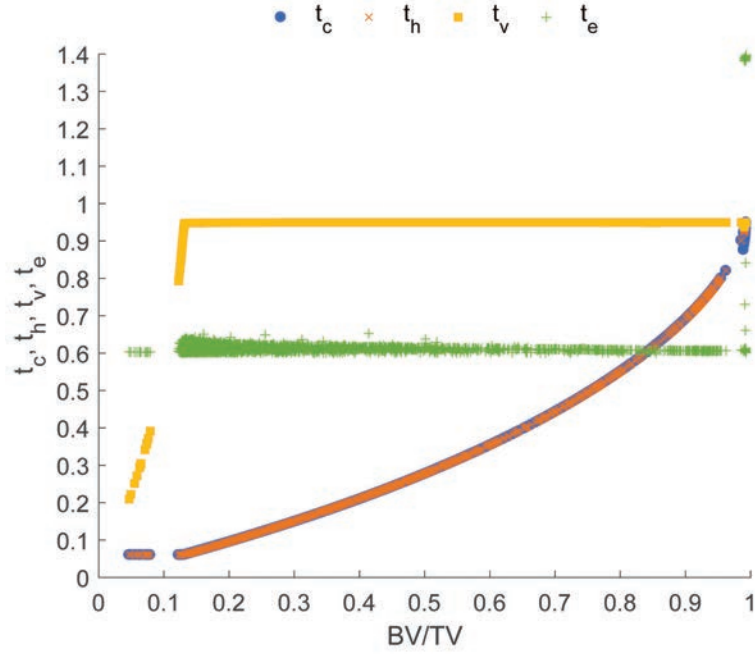


Figura 7.8. Micro parámetros geométricos para las microestructuras a lo largo de la línea verde de la Figura 7.7; solución sin filtro. Para mantener la figura clara no se muestran todos los resultados.

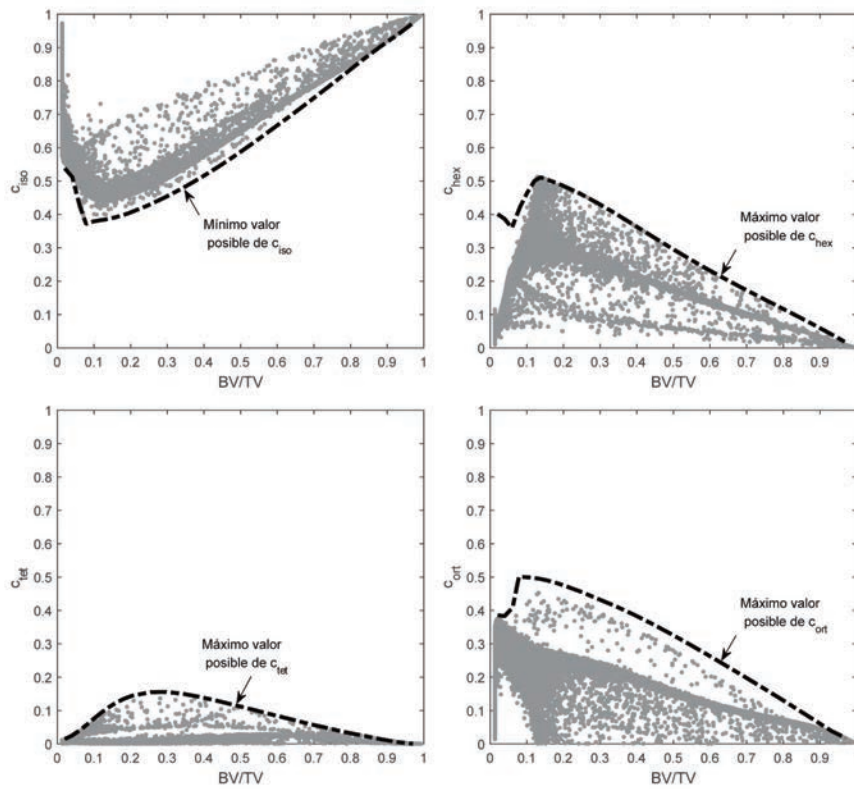


Figura 7.9. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución filtrada del ejemplo de la viga MBB.

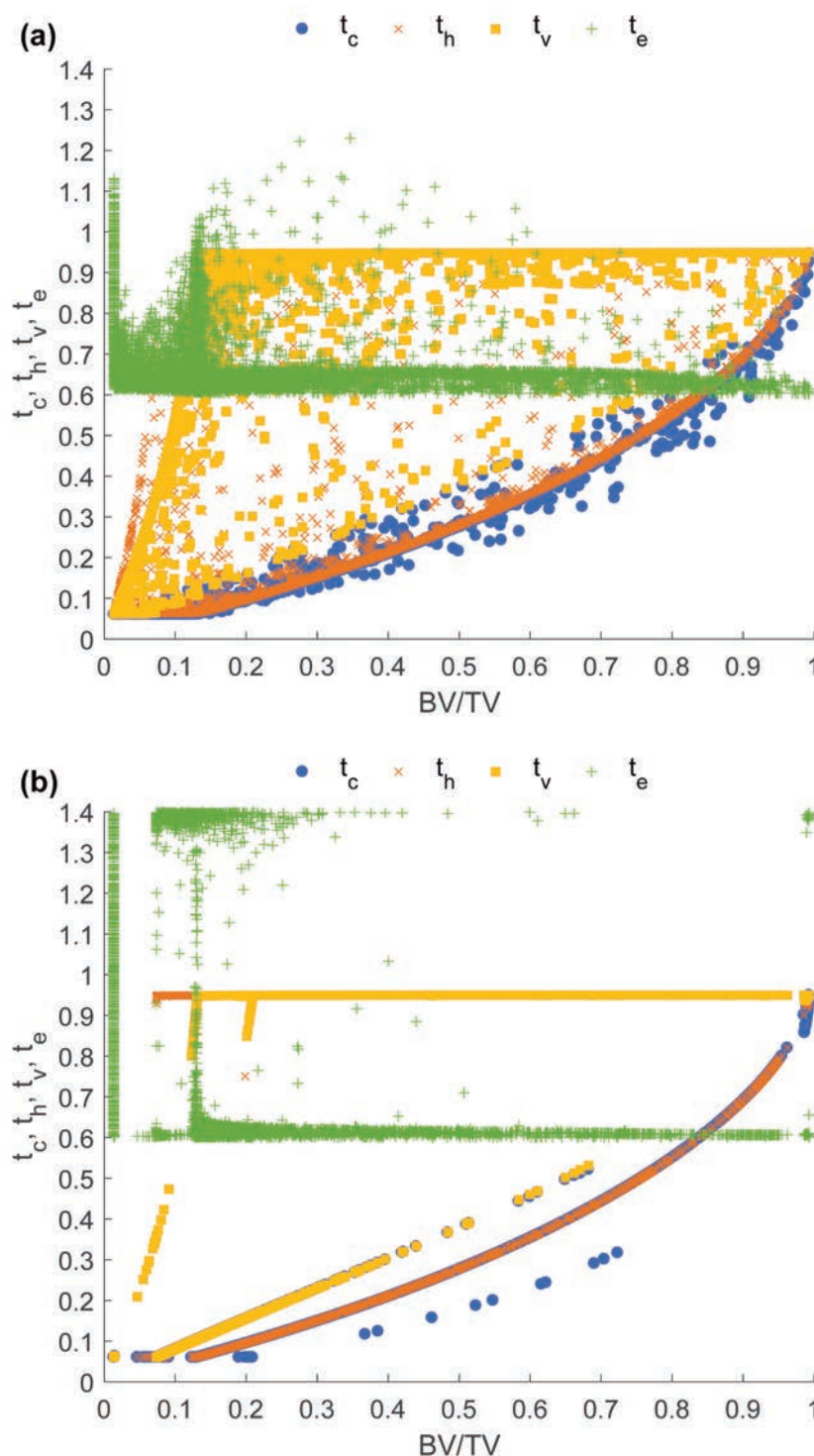


Figura 7.10. Micro parámetros geométricos para todas las microestructuras de la (a) solución filtrada y (b) solución sin filtro. Para mantener la figura clara no se muestran todos los resultados.

Finalmente, estudiamos la distribución BV/TV macroscópica sobre la viga MBB. La Figura 7.11 muestra los histogramas de la fracción de volumen del cuerpo acumulada en función de BV/TV para las soluciones sin filtrar y filtradas. Ambas soluciones muestran una transición pronunciada para microestructuras con $BV/TV \approx 0.1$; las microestructuras con $BV/TV \lesssim 0.1$ cubren del 0.25 al 0.30 del volumen del cuerpo, mientras que las microestructuras con $BV/TV \gtrsim 0.1$ cubren el restante 0.65 a 0.70. El efecto principal del

filtrado es para $1 < BV/TV \lesssim 0.2$. Para la solución no filtrada la fracción acumulada del volumen se incrementa desde aproximadamente 0.8 a 0.9 cuando BV/TV va desde 0.2 a 0.95 y presenta un incremento abrupto de 0.9 a 1 en $BV/TV = 0.95$. Por el contrario, para la solución filtrada, la fracción de volumen acumulada aumenta gradualmente con BV/TV , hasta alcanzar el valor unitario para $BV/TV \lesssim 0.9$. Los otros ejemplos estudiados presentan comportamientos análogos a los de la viga MBB con respecto al “agrupamiento” de las simetrías elásticas y de los valores de los micro parámetros con la BV/TV , y a los efectos del filtro. Los resultados se muestran en el Apéndice G.

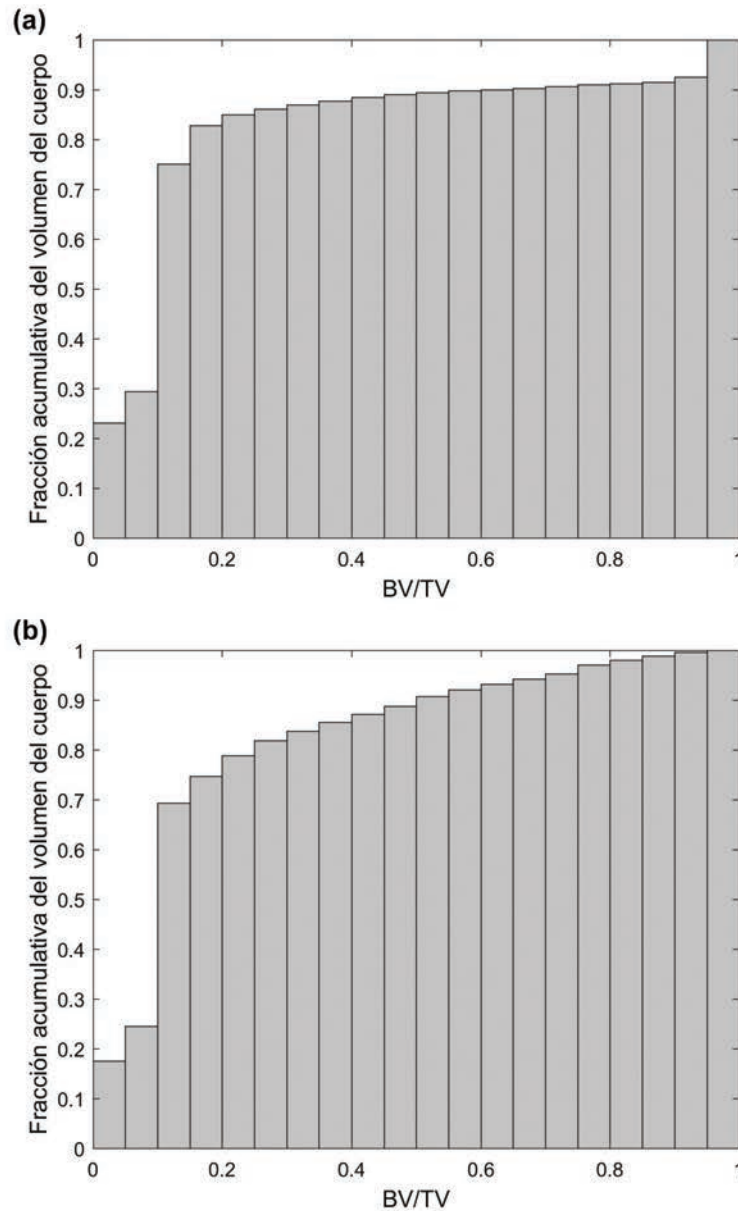


Figura 7.11. Histogramas acumulativos de la fracción de volumen del cuerpo en función de BV/TV para el ejemplo de la viga MBB: **(a)** solución sin filtro y **(b)** filtradas.

7.2 EXTREMO PROXIMAL DEL FÉMUR

7.2.1 Descripción del problema y el modelo

Se propone en este último ejemplo explorar la habilidad de la metodología de optimización desarrollada para reproducir la microestructura de un hueso natural. El estudio se realiza sobre el extremo proximal de un fémur sometido a cargas fisiológicas, que es un caso muy común de análisis ampliamente reportado en la bibliografía.

Para la geometría del modelo se adopta la del fémur izquierdo estandarizado propuesto por Viceconti²³⁰, la cual se muestra en la Figura 7.12(a). En esta figura se pueden ver también los planos anatómicos que determinan el sistema global de referencia: el plano sagital, que divide al cuerpo en una parte izquierda y una derecha, el plano coronal, que lo divide en las secciones ventral y dorsal, y el plano transversal, que divide en una parte superior y una inferior. En la Figura 7.12(b) se pueden ver las cargas y las condiciones de contorno de desplazamiento impuestas al modelo; el extremo distal del modelo está simplemente apoyado (la misma simplificación para esta condición de contorno es utilizada por otros autores, como por ejemplo Tsouknidas et al.²³¹ y Sarikanat y Yildiz²³²) mientras que sobre el trocánter mayor y la cabeza en el extremo proximal se aplican las fuerzas ejercidas por el músculo abductor (P_a) y la cadera (P_h), respectivamente. Las magnitudes y orientaciones de las fuerzas P_a y P_b corresponden a las cargas promedio de la marcha de un humano adulto que realiza 10000 ciclos diarios²³². Los valores de las fuerzas, que se distribuyen en forma uniforme sobre las áreas indicadas en rojo en la Figura 7.12(b), se dan en la Tabla 7.2.

La Figura 7.12(c) ilustra la discretización de elementos finitos, para la que se utilizaron 217115 elementos tetraédricos lineales con un tamaño uniforme a lo largo de todo el modelo. Para el material de las trabéculas se seleccionó un módulo de elasticidad $E = 1 \text{ MPa}$ y un coeficiente de Poisson $\nu = 0.3$.

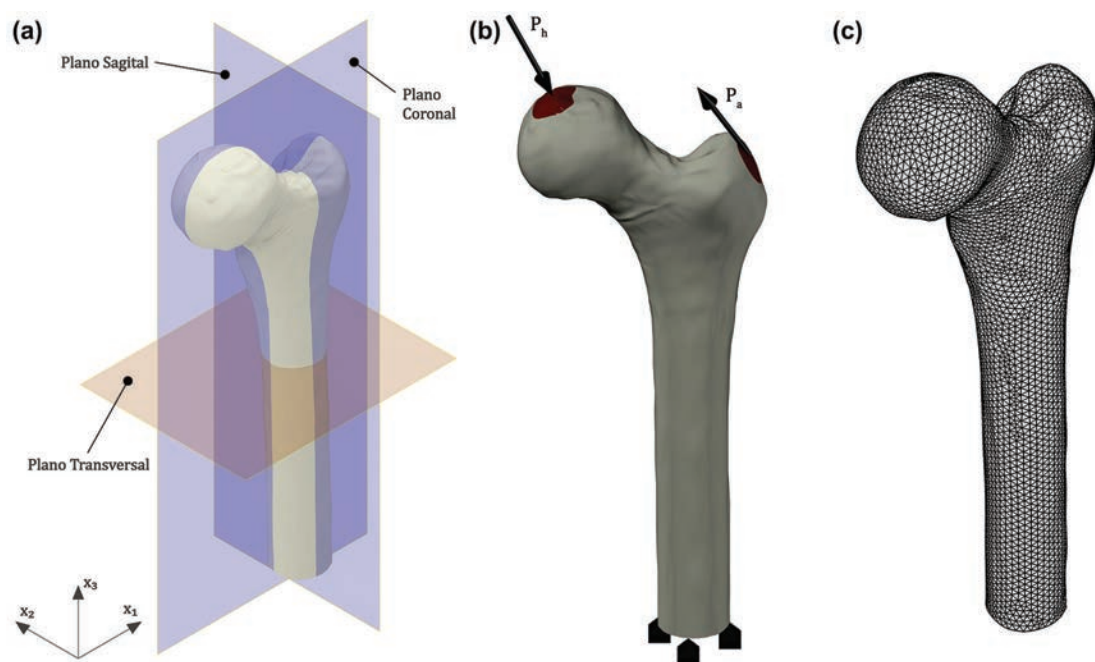


Figura 7.12. Sección de hueso femoral analizado. En (a) se pueden ver los planos principales, en (b) se muestran las cargas y condiciones de contorno empleadas en el modelo de FE, y en (c) se muestra la malla de elementos finitos empleada.

	Fuerza (N)	Inclinación respecto al plano sagital	Inclinación respecto al plano coronal
P_h	2317	24°	6°
P_a	703	28°	15°

Tabla 7.2. Cargas utilizadas en la optimización de la sección del fémur mostrada en la Figura 7.12.

No se encontraron en la bibliografía datos sobre la fracción de volumen del hueso completo como función del BV/TV (información similar a la reportada en las Figura 7.11 para los casos de estudio de la Sección 7.1); la información disponible está fragmentada y corresponde a zonas específicas del hueso^{233,234}.

Para contar con información sobre el BV/TV de un hueso completo, se realizó una tomografía computada del fémur de un hombre adulto sano. La tomografía se practicó en el Instituto Radiológico de Mar del Plata. En la Figura 7.13 se muestran tres vistas del estudio: (a) una en el plano coronal y dos en el plano transversal a las alturas de la (b) epífisis y de la (c) diáfisis. Las tomografías tienen un tamaño de voxel de 900 micrones, tamaño que es próximo al espaciado intertrabecular típico (ver por ejemplo Tabla 5.2). Los tonos de gris en la Figura 7.13 indican la densidad del material tomografiado, tal que el negro corresponde al aire y el blanco al hueso compacto. Es posible correlacionar el tono de gris de la tomografía con la BV/TV sobre el dominio del hueso al asociar el valor de $BV/TV = 0$ con el mayor tono de gris (zonas de médula ósea sin tejido sólido que se aloja en el interior del canal medular en la zona más distal del modelo) y $BV/TV = 1$ al menor tono de gris (hueso cortical compacto que forma las paredes del canal medular). Para esto se segmentaron las tomografías en la zona del fémur y se obtuvo el campo de densidad en unidades Hounsfield (UH). El valor de UH de cada voxel fue luego correlacionado con el BV/TV según la hipótesis antes mencionada y, finalmente, los resultados de BV/TV se utilizan para construir el histograma acumulativo de la Figura 7.14. Si se considera que el valor máximo de BV/TV del hueso trabecular es aproximadamente 0.45 (ver Capítulo 2), se infiere de la Figura 7.14 que el hueso trabecular se extiende aproximadamente sobre el 45% del volumen del hueso; por su parte, si se asocia al hueso cortical un BV/TV mínimo de 80% puede decirse que este representa el 40% del volumen total del hueso y el 15% restante está en la transición entre las dos microestructuras. Con los datos del histograma se estimó también la fracción sólida del fémur completo, la que resultó $BV/TV^{fémur} = 0.56$. No se debe perder de vista que todas estas cuantificaciones del BV/TV corresponden a un único individuo y deben por lo tanto considerarse solo como indicativas, ya que existen importantes variaciones entre individuos^{233,235}.

A la vista de los datos y observaciones anteriores, se realizan las siguientes consideraciones para el análisis de optimización multiescala:

- 1) Aun cuando la microestructura artificial ha sido desarrollada para mimetizar el comportamiento elástico del hueso trabecular, será asimilada al hueso cortical para valores elevados de BV/TV .
- 2) En atención a la brusca transición que existe entre las regiones con hueso trabecular y cortical, los análisis de optimización se realizarán sin aplicar el filtro sobre los micro parámetros geométricos.
- 3) El análisis se realizará para cuatro valores de BV/TV^{max} , 0.37, 0.45, 0.50 y 0.60, que cubren el rango estimado a partir de la información en la bibliografía.

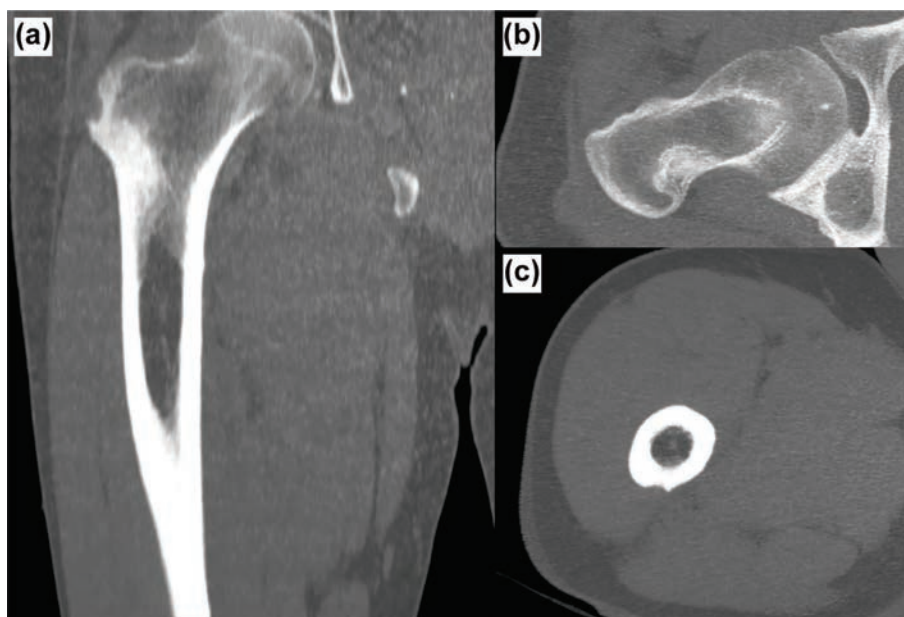


Figura 7.13. Tomografía del fémur de un hombre adulto sano: vista del (a) plano coronal y del plano transversal a las alturas de la (b) epífisis y de la (c) diáfisis.

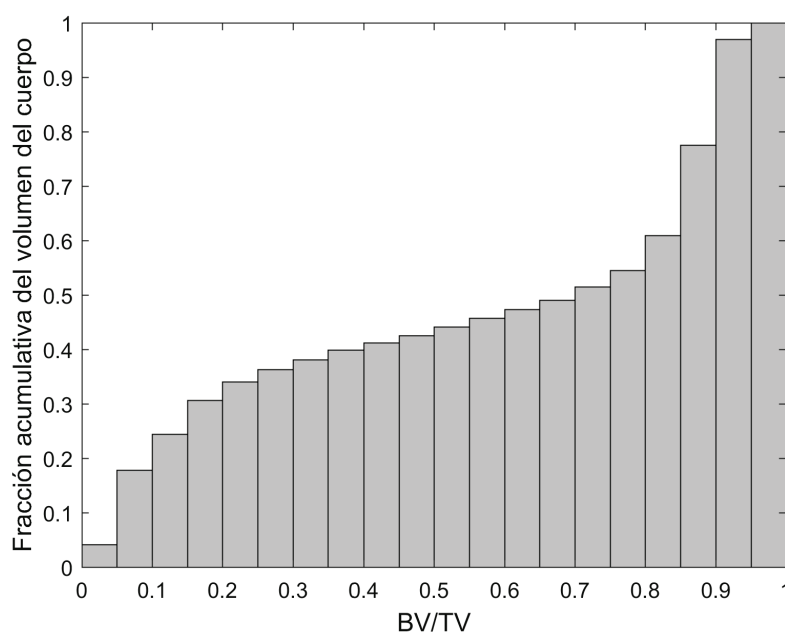


Figura 7.14. Histograma acumulativo de la fracción de volumen del cuerpo en función de BV/TV para el fémur de un hombre adulto sano.

7.2.2 Resultados y discusión

La Tabla 7.3 reporta el valor alcanzado para la función objetivo, la cantidad de iteraciones y el tiempo de cálculo en los cuatro casos analizados. Tal como se esperaba, el valor final de la función de costo disminuye con BV/TV^{max} , lo que significa que el fémur se rigidiza con el aumento de la fracción de la fase sólida.

BV/TV^{max}	Iteraciones	Tiempo (hh:mm:ss)	$\mathcal{R} (N \cdot mm)$
0.37	670	09:17:11	0.17
0.45	663	11:39:44	0.16
0.50	736	12:06:54	0.15
0.60	524	09:13:44	0.14

Tabla 7.3. Resultados obtenidos para la optimización de la sección del fémur mostrada en la Figura 7.12 empleando diferentes valores para BV/TV^{max} .

En la Figura 7.15 se muestran los histogramas con las fracciones volumétricas acumuladas en función del BV/TV para los cuatro casos. Se puede observar que todos presentan un mismo patrón con dos grupos bien diferenciados de microestructuras: uno con baja fracción de volumen sólido, $BV/TV \lesssim 0.20$, y otro con valores próximos al máximo, $BV/TV \approx 1$; estos dos grupos se denominarán en lo que sigue como microestructuras “trabeculares” y “corticales”, respectivamente. A partir de la comparación de los resultados para los cuatro casos se encuentra que la restricción BV/TV^{max} afecta la fracción del volumen del cuerpo que ocupan las microestructuras trabeculares, que pasa de alrededor del 70% para $BV/TV^{max} = 0.37$ a aproximadamente 40% para $BV/TV^{max} = 0.60$; la diferencia se compensa con el incremento de la fracción de volumen de microestructuras corticales, que pasa del 30% al 50% con el incremento de BV/TV^{max} . Más allá de que el $BV/TV \approx 0.2$ de las microestructuras trabeculares es muy bajo respecto del BV/TV del hueso trabecular real, es interesante observar que la optimización reprodujo el patrón de dos grupos de microestructuras del hueso real de la Figura 7.14; más aún, la optimización llevó este patrón hasta prácticamente su extremo al casi prescindir de microestructuras en el rango intermedio de BV/TV .

Las Figuras 7.16 a 7.20 muestran la distribución espacial de BV/TV ; las Figuras 7.16, 7.17, 7.18 y 7.19 muestran vistas 3D, de la cara posterior, de la cara anterior y de un corte coronal, respectivamente, y la Figura 7.20 muestra cortes en planos transversales a las alturas de la epífisis y de la diáfisis. En todos los casos, los mapas de BV/TV corresponden a valores promedio nodales; este suavizado de los resultados remedia patrones de checkerboard que resultaron en las zonas con mayor gradiente de la solución. Los resultados en las figuras muestran que, en general, la distribución de microestructuras trabeculares y corticales reproduce la del hueso natural de la Figura 7.13: en la diáfisis, la optimización genera un canal de microestructuras trabeculares con paredes de microestructura cortical, mientras que en la epífisis domina el hueso trabecular.

La Figura 7.20 permite observar que el canal medular no resulta perfectamente centrado, sino que está casi en contacto con la cara posterior del hueso (ver Figura 7.17). El incremento de la BV/TV^{max} resulta en un estrechamiento progresivo del canal medular; para las fracciones sólidas globales $BV/TV^{max} = 0.50$ y 0.60 la sección del canal medular resulta menor al del hueso real. Se puede argumentar que la falta de simetría en el canal medular es consecuencia del caso de carga adoptado para el modelo; es probable que una hipótesis de carga más precisa que considere la acción de una mayor cantidad de músculos resulte en una distribución de esfuerzos más simétrica sobre la diáfisis, que lleve a una mejor predicción de la forma del canal medular.

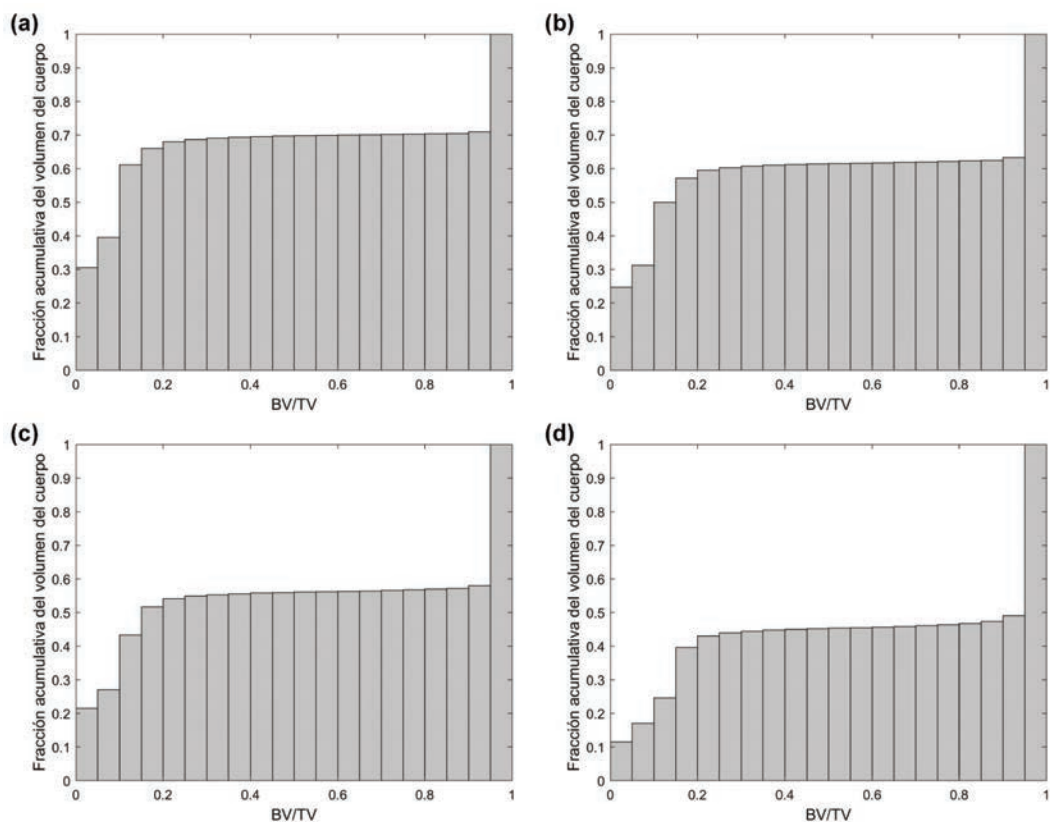


Figura 7.15. Histogramas acumulativos de la fracción de volumen del cuerpo en función de BV/TV para el modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con (a) $BV/TV^{max} = 0.37$, (b) $BV/TV^{max} = 0.45$, (c) $BV/TV^{max} = 0.50$ y (d) $BV/TV^{max} = 0.60$.

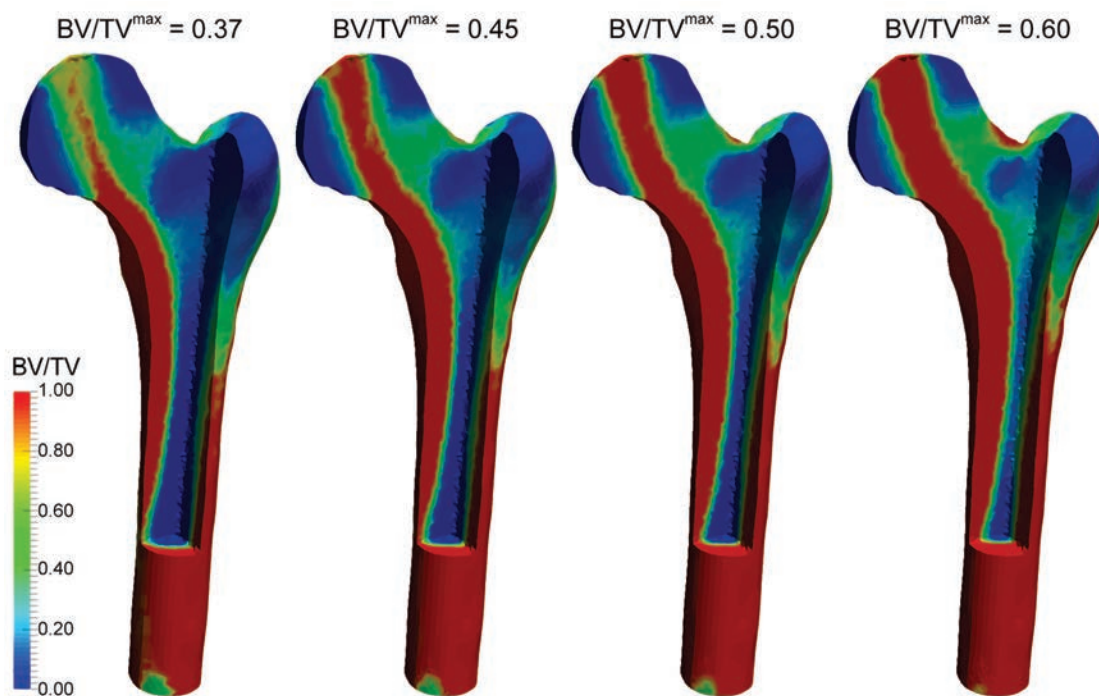


Figura 7.16. Vista en 3D con la distribución espacial de BV/TV para el modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con diferentes valores de BV/TV^{max} .

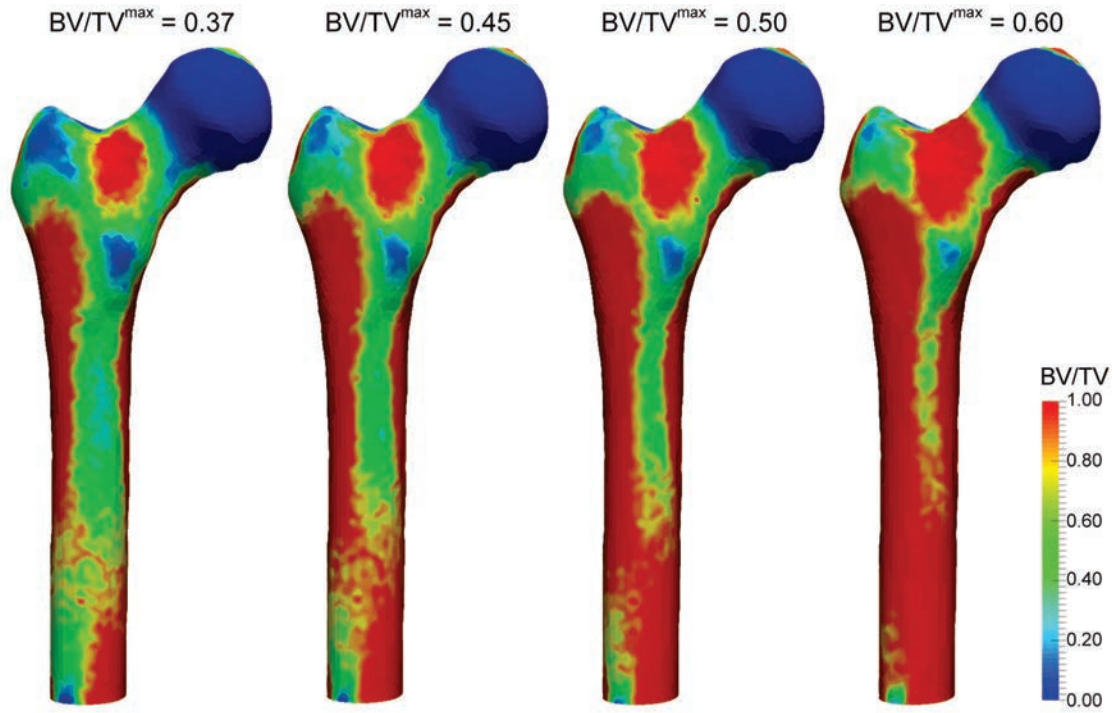


Figura 7.17. Vista posterior con la distribución espacial de BV/TV para el modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con diferentes valores de BV/TV^{max} .

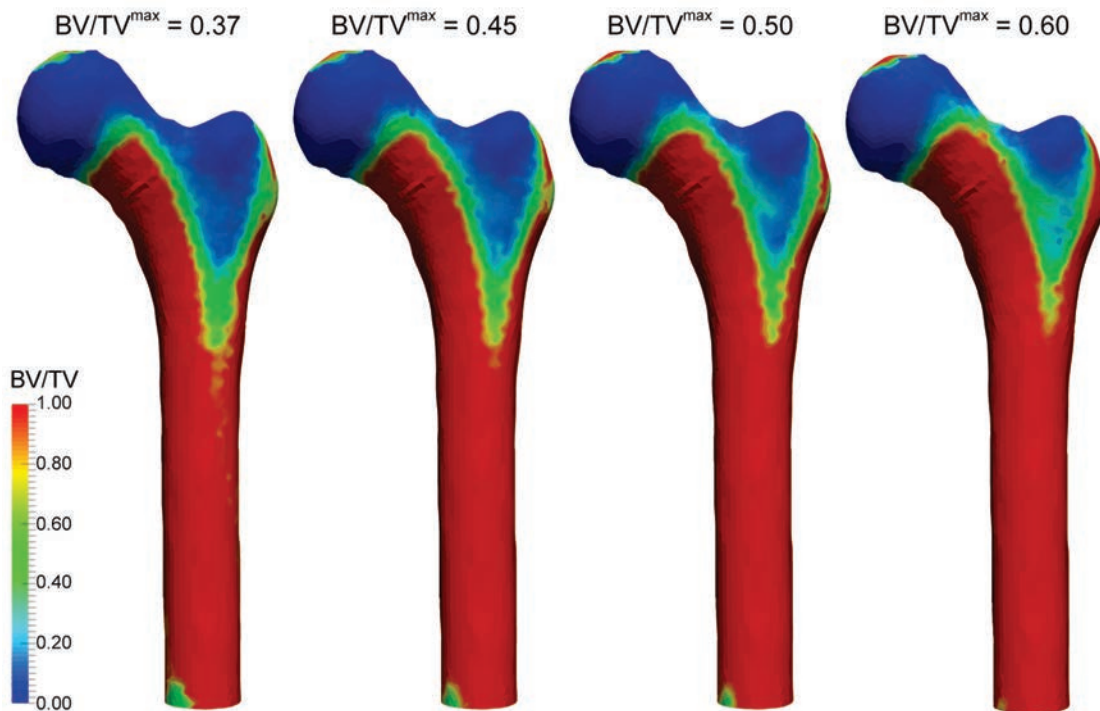


Figura 7.18. Vista anterior con la distribución espacial de BV/TV para el modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con diferentes valores de BV/TV^{max} .

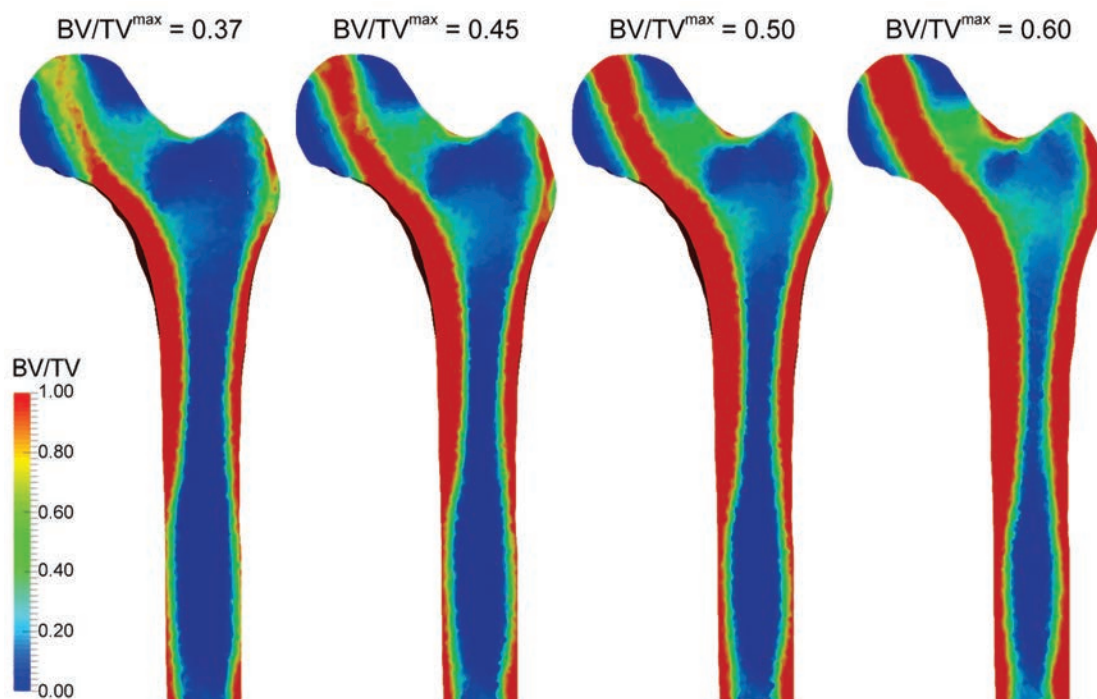


Figura 7.19. Corte coronal con la distribución espacial de BV/TV para el modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con diferentes valores de BV/TV^{max} .

Para complementar el análisis de los resultados en la epífisis, se ilustran en la Figura 7.22 los resultados de las direcciones principales de anisotropía y la rigidez relativa. En la Figura 7.21 se muestra un esquema con la identificación y denominación de los principales haces de trabéculas en un hueso real realizado por von Meyer²³⁶ (subfigura (a)) y las densidades calculadas a partir de imágenes de tomografía computada reportados por Jacobs et al.²³⁷ (subfigura (b)). Se encuentra que los modelos reproducen patrones de microestructuras de alto BV/TV cuyas disposiciones y alineaciones pueden ser asimilados a la de los haces compresivo principal y trocantéreo. Es evidente que la predicción de estos dos únicos haces está asociada a que el modelo solo considera las fuerzas de los músculos abductor y de la cadera, cuyos puntos de anclaje sobre el hueso coinciden con los extremos de los haces predichos. Como para el análisis de la epífisis, se espera que el refinamiento de la hipótesis de carga mediante la incorporación de más músculos anclados en la epífisis del fémur resulte en una predicción más completa de los haces trabeculares.

La predicción de los haces compresivo principal y trocantéreo resultan más marcados y de mayor sección con el aumento del BV/TV^{max} , ver Figuras 7.16, 7.19 y 7.22. Claramente, los valores de BV/TV en la zona de los haces exceden los del hueso trabecular y alcanzan los del hueso cortical. Sin embargo, a pesar de este desvío en los valores de BV/TV , es interesante notar que las direcciones de anisotropía predichas por el modelo para los haces coinciden con las de los huesos reales. En la Figura 7.23 se ilustran las microestructuras artificiales predichas para puntos característicos del modelo con $BV/TV^{max} = 0.50$.

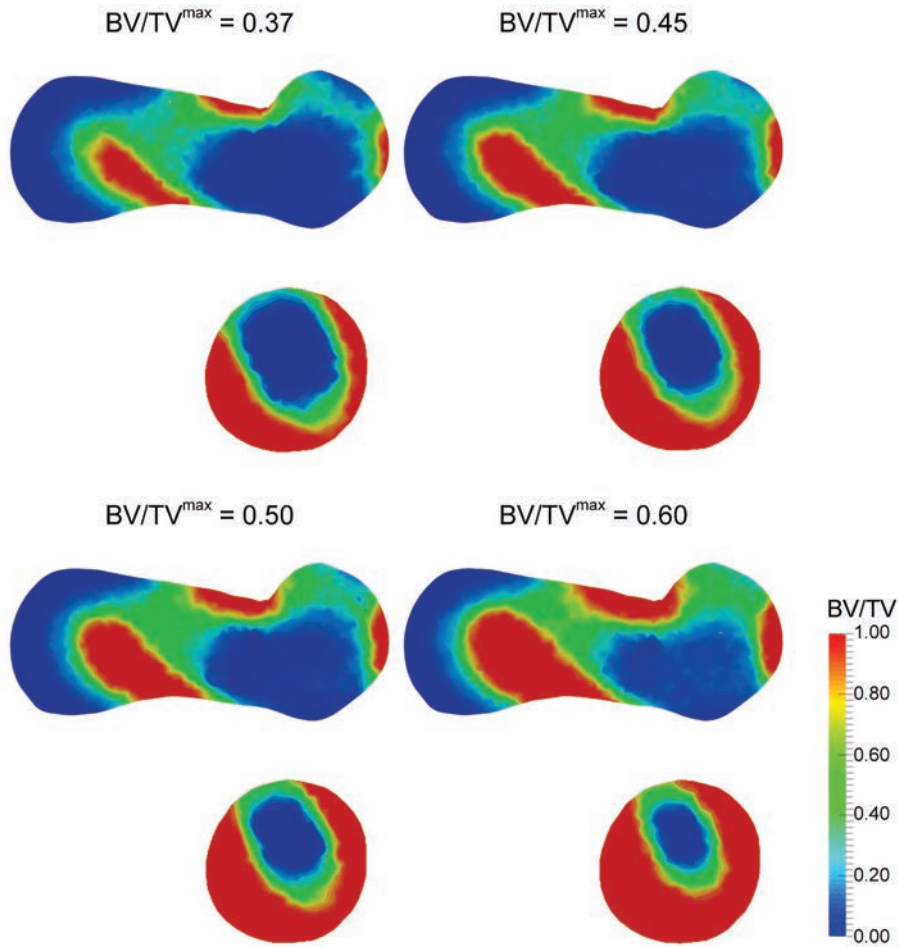


Figura 7.20. Cortes transversales en planos a las alturas de la epífisis y de la diáfisis con la distribución espacial de BV/TV para el modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con diferentes valores de BV/TV^{max} .

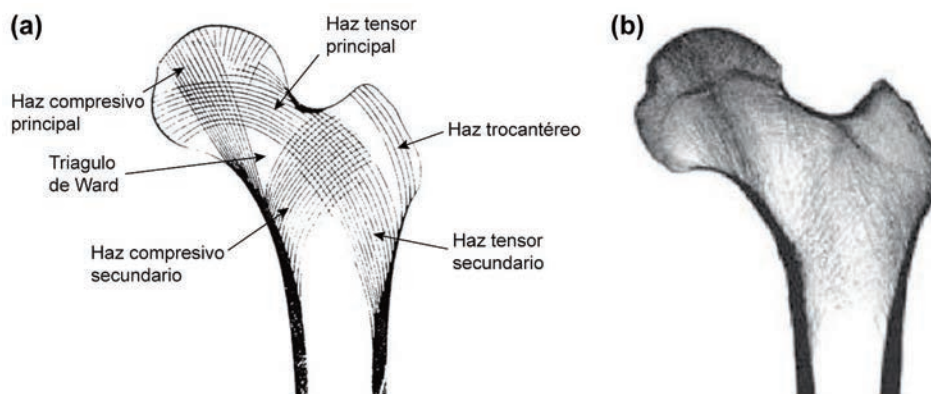


Figura 7.21. (a) Esquema con la identificación y denominación de los principales haces de trabéculas en un hueso real realizado por von Meyer²³⁶. **(b)** Densidades calculadas a partir de imágenes de tomografía computada reportados por Jacobs et al.²³⁷.

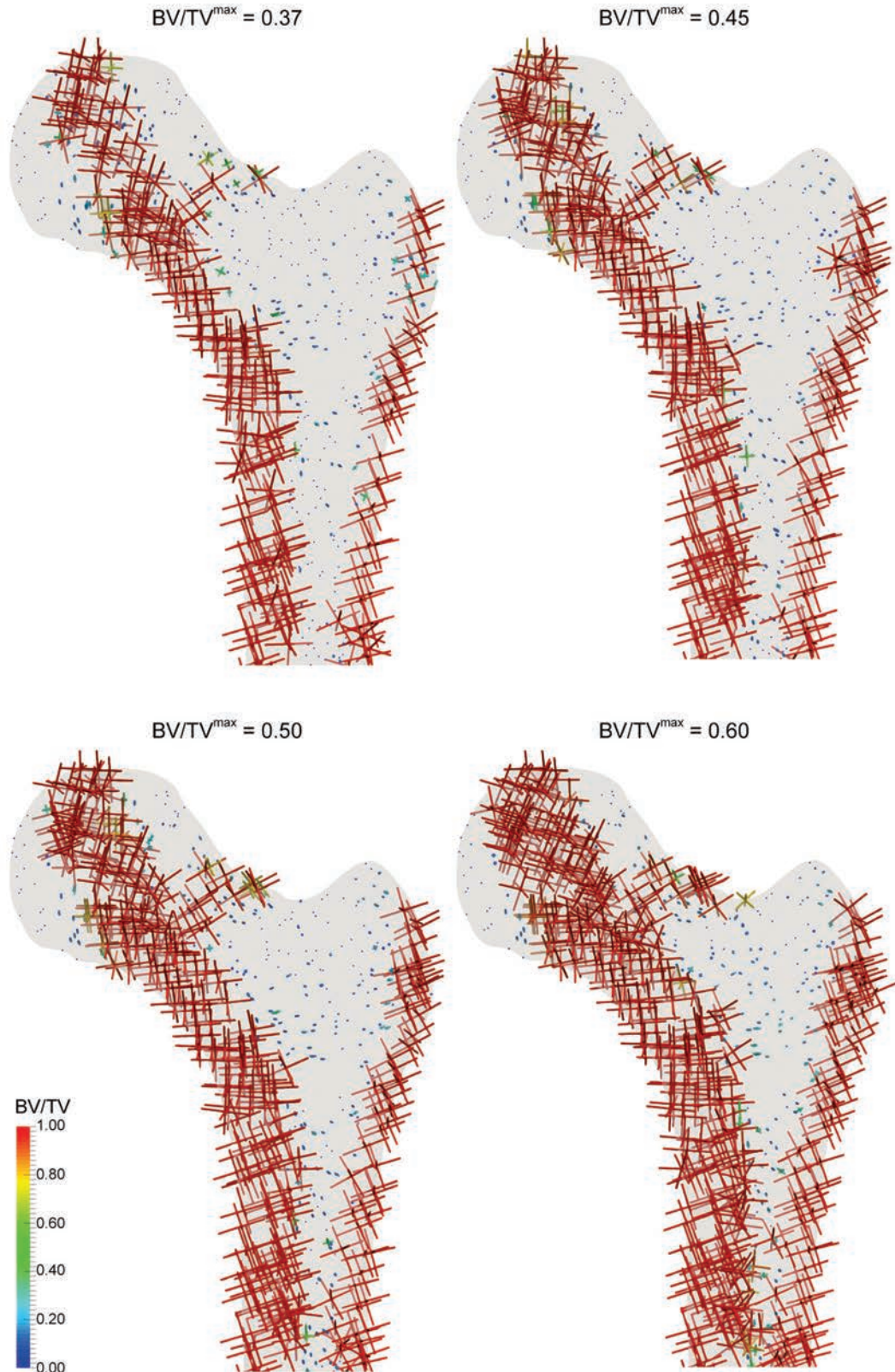


Figura 7.22. Resultados obtenidos en un corte por un plano paralelo al plano coronal para la optimización de la sección del fémur mostrada en la Figura 7.12 para diferentes valores de BV/TV^{max} . Las barras están orientadas según las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y su dimensión representa el módulo de elasticidad en esas direcciones.

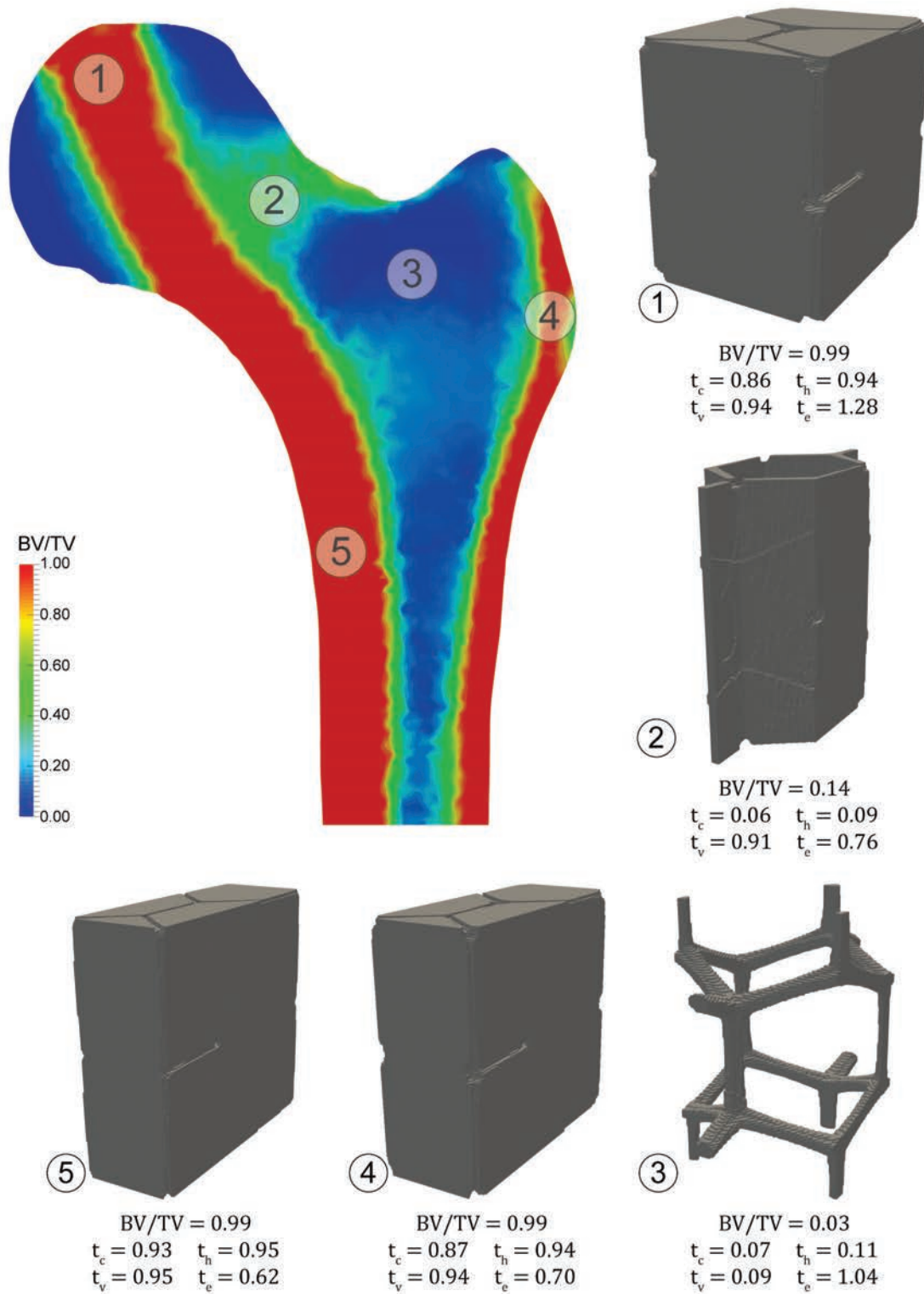


Figura 7.23. Geometría de las trabéculas artificiales para diferentes puntos para el modelo de la sección de fémur mostrada en la Figura 7.12 con $BV/TV^{max} = 0.50$.

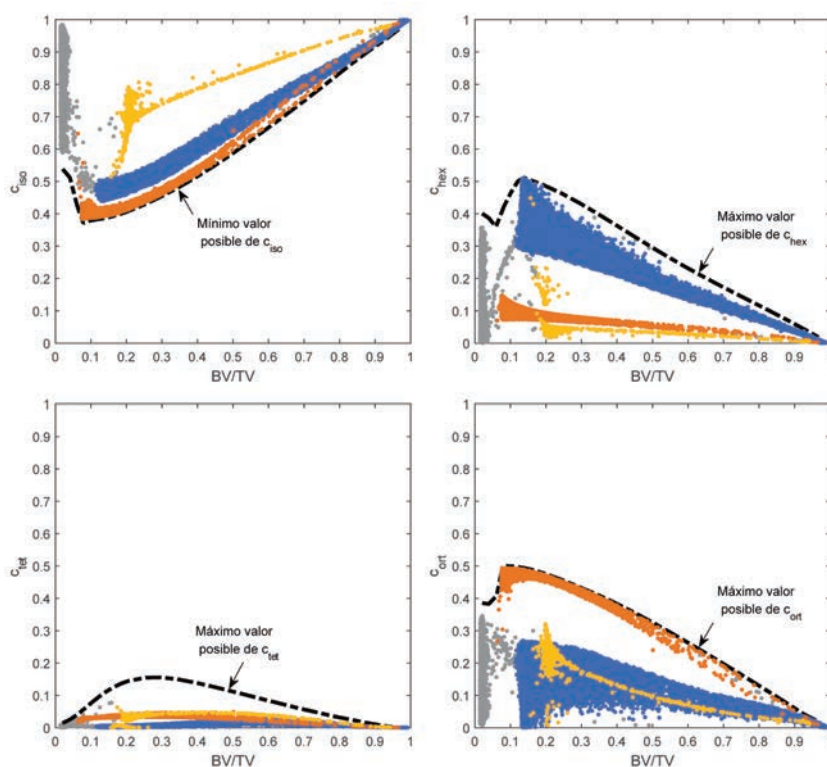


Figura 7.24. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para el modelo de la sección de fémur mostrada en la Figura 7.12 con $BV/TV^{max} = 0.37$.

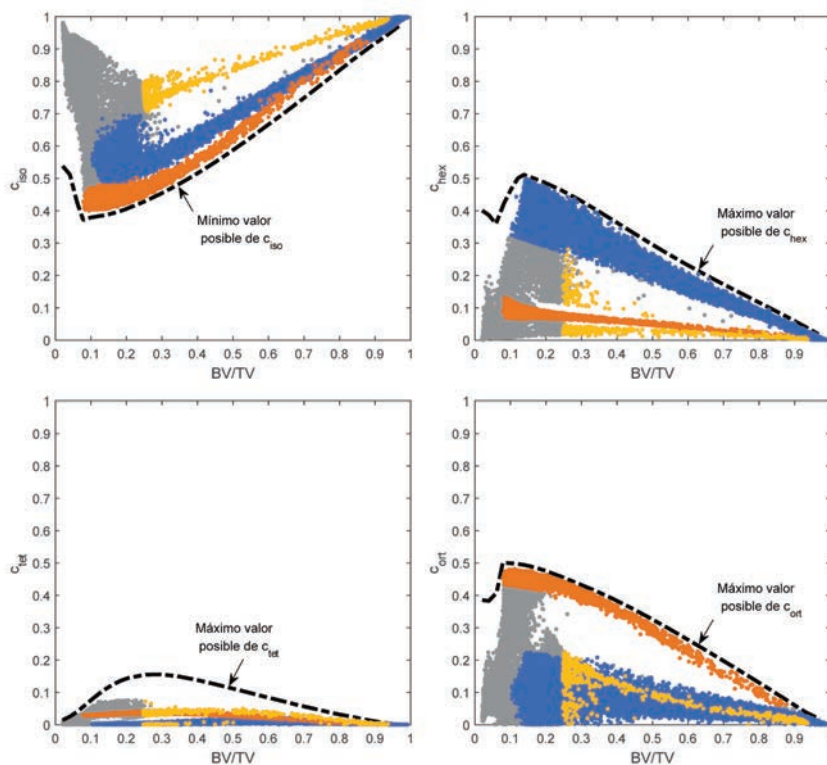


Figura 7.25. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para el modelo de la sección de fémur mostrada en la Figura 7.12 con $BV/TV^{max} = 0.60$.

En las Figuras 7.24 y 7.25 se muestran los resultados de las simetrías elásticas en función del BV/TV para los casos extremos de la fracción sólida analizados, $BV/TV^{max} = 0.37$ y $BV/TV^{max} = 0.60$, respectivamente. Se encuentra que, como para los casos de estudio de la Sección 7.1, las microestructuras de los modelos se agrupan en ramas o familias. Se puede observar que ambos juegos de resultados presentan el mismo patrón general. La diferencia más marcada se presenta para la familia de microestructuras indicada en gris, que corresponde a las microestructuras trabeculares; mientras que para $BV/TV^{max} = 0.37$ esta se localiza sobre bandas bien marcadas y estrechas, para $BV/TV^{max} = 0.60$ se extiende sobre el rango $0.05 \leq BV/TV \lesssim 0.25$.

Los resultados anteriores permiten identificar dos diferencias principales entre las predicciones del modelo y las características del hueso natural:

1. El modelo produce transiciones bruscas entre las zonas con microestructuras trabeculares y corticales, las que son más abruptas que las observadas en el hueso real. Este comportamiento es particularmente perjudicial para las predicciones de microestructura en la epífisis, para las que se obtienen haces trabeculares con fracciones sólidas de hueso cortical. La aplicación del filtro sobre los micro parámetros podría mitigar este comportamiento. En este sentido se realizó una prueba con un filtro con $k_f = 0.6$, del que en la Figura 7.26 se presenta el histograma resultante para las fracciones volumétricas acumuladas en función del BV/TV para el caso $BV/TV^{max} = 0.50$. Se observa que, en efecto, la aplicación del filtro suaviza la transición entre las microestructuras trabeculares y corticales, pero al mismo tiempo, elimina las microestructuras trabeculares de baja fracción de volumen que sí están presentes en el hueso natural (ver Figura 7.14). Queda como trabajo futuro explorar el desempeño del filtro para otros valores de k_f y estudiar otras alternativas para mejorar las predicciones del modelo, como

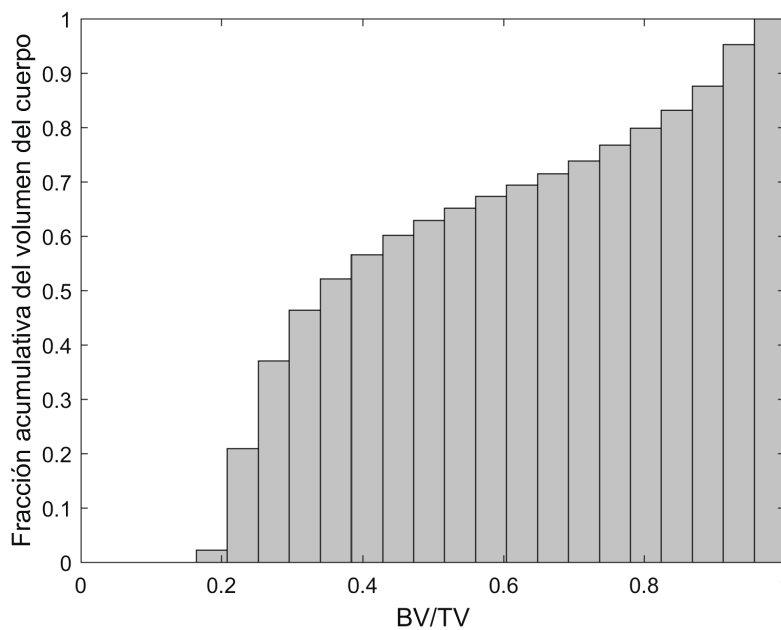


Figura 7.26. Histograma acumulativo de la fracción de volumen del cuerpo en función de BV/TV obtenido aplicando un filtro sobre los micro parámetros geométricos con $k_f = 0.6$ al modelo del fémur mostrado en la Figura 7.12 con $BV/TV^{max} = 0.50$.

por ejemplo la implementación de restricciones locales sobre la fracción de volumen sólido como en Wu et al.²³⁸

2. El modelo predice exitosamente las principales características de la disposición especial de las microestructuras trabeculares y corticales en el fémur. En principio, los desajustes encontrados entre las predicciones del modelo y la información de las imágenes médicas y la bibliografía son atribuidas a las simplificaciones en la hipótesis de carga. Se espera que la utilización de hipótesis de carga más precisas, que incorporen un mayor detalle de las fuerzas musculares, resulte en predicciones más cercanas a la microestructura del hueso real.

7.3 CONCLUSIONES

En este capítulo se utilizó la herramienta de optimización computacional introducida en el capítulo anterior para resolver cuatro problemas de evaluación – un bloque simplemente apoyado con una carga vertical central, una viga en voladizo, una viga de Messerschmitt-Bolkow-Blohm (MBB) y una viga en forma de L – y el extremo proximal del fémur para explorar la capacidad del método para reproducir la microestructura de un hueso real.

En los problemas de evaluación se estudió con mayor profundidad el filtro sobre los micro parámetros. Se observó que el filtrado disminuye el número de iteraciones, pero aumenta el tiempo de cálculo debido a la mayor complejidad de las restricciones de desigualdad. Se encontró que los incrementos en el tiempo de computo dependen del problema; el aumento fue mínimo para la viga en voladizo, mientras que casi triplicó el tiempo de cálculo para la viga MBB y la viga en forma de L. Además, el filtrado deteriora el valor resultante de la función de costo. Los incrementos en el valor final de la función de costo fueron de entre 5% y 14% para los ejemplos considerados en el trabajo.

Los resultados de optimización multiescala son coherentes con las soluciones de optimización topológica de referencia. La optimización multiescala coloca las microestructuras con el BV/TV más alto en el lugar de los elementos sólidos de la optimización topológica. En todos los casos, la optimización multiescala produjo diseños más eficientes (estructuras más rígidas para la misma fracción de volumen sólido global) que la optimización topológica. Las mejoras relativas en la función de costo variaron entre 14% al 75%. Resultados similares son reportados por autores que han implementado algoritmos de optimización topológica concurrente en la macro y la micro escala²²⁹.

Cuando se analizan las microestructuras resultantes en términos de sus clases de simetría elásticas, se encontró que en el análisis sin filtrar se concentran en grupos con patrones consistentes. El filtrado desensambla tales agrupaciones, y las microestructuras resultantes se extienden sobre una gran parte de los espacios factibles.

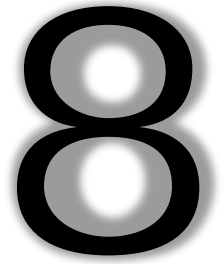
La geometría del extremo proximal del fémur fue sometida a la acción de las cargas fisiológicas correspondientes a la marcha de un humano adulto que realiza 10000 ciclos diarios. Se utilizaron cuatro restricciones BV/TV^{max} distintas: 0.37, 0.45, 0.50 y 0.60.

El modelo predice exitosamente las principales características de la disposición espacial de las microestructuras trabeculares y corticales en el fémur. Todos los modelos resueltos presentan un mismo patrón con dos grupos bien diferenciados de microestructuras: uno con baja fracción de volumen sólida, $BV/TV \lesssim 0.20$ (hueso trabecular), y otro con valores próximos al máximo, $BV/TV \approx 1$ (hueso cortical). Si bien este patrón corresponde al del hueso real, la transición entre hueso trabecular y cortical del modelo es mucho más marcada que en el hueso real.

El canal medular que resulta de los modelos no está perfectamente centrado en la diáfisis, sino que está casi en contacto con la cara posterior del hueso. El incremento de la BV/TV^{max} resulta en un estrechamiento progresivo del canal medular; para las fracciones sólidas globales $BV/TV^{max} = 0,50$ y $0,60$ la sección del canal medular resulta menor que la del hueso real. Se puede argumentar que la falta de simetría en el canal medular es consecuencia del caso de carga adoptado para el modelo; es probable que una hipótesis de carga más precisa que considere la acción de una mayor cantidad de músculos resulte en una distribución de esfuerzos más simétrica sobre la diáfisis, y, por lo tanto, una mejor predicción de la forma del canal medular.

Los modelos reproducen en la epífisis del hueso patrones de microestructuras de alto BV/TV cuyas disposiciones y alineaciones pueden ser asimilados a la de los haces compresivo principal y trocantéreo. Estos patrones resultan más marcados y de mayor sección con el aumento del BV/TV^{max} . Los valores de BV/TV en la zona de los haces exceden los del hueso trabecular y alcanzan los del hueso cortical. Sin embargo, a pesar de este desvío en los valores de BV/TV , es interesante notar que las direcciones de anisotropía predichas por el modelo para los haces coinciden con las de los huesos reales. De forma similar a los resultados de la diáfisis, se considera que una hipótesis de carga más precisa, que considere la acción de una mayor cantidad de músculos, resultaría en una mejor predicción.

La herramienta de optimización necesita de la calibración del filtro o de la implementación de un nuevo esquema de suavizado para modelar las transiciones entre microestructuras trabeculares y corticales.



CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

8.1 RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se reseñan a continuación los principales resultados y conclusiones del trabajo:

- Se desarrolló un esquema de homogenización computacional asintótica para determinar las propiedades elásticas del hueso trabecular mediante el método de FFT. El esquema probó ser versátil y efectivo para el análisis de microestructuras trabeculares naturales y artificiales. Esta es una aplicación pionera del método de las FFT al modelado del hueso trabecular, por lo que se obtuvieron resultados originales sobre pautas para la preparación de los modelos y el análisis de los resultados. Las principales conclusiones son:
 - Para el modelado de muestras naturales, el empleo de un RVE de al menos cuatro espaciados intertrabeculares de lado permite obtener propiedades elásticas independientes del tamaño.
 - Los modelos de las muestras naturales precisan de un tamaño de voxel menor o igual a un décimo del espesor trabecular para que resulten errores menores al 2% en las estimaciones del tensor elástico homogenizado; las muestras artificiales necesitan de un tamaño de voxel aproximadamente cinco veces menores para alcanzar el mismo nivel de precisión.
 - La fase hueca de las microestructuras trabeculares debe ser modelada con una rigidez, al menos, 10^4 veces menor a la del tejido óseo para que resulten estimaciones del tensor elástico homogenizado con errores menores al 1%. Este

ajuste resulta en un compromiso razonable entre la precisión y el costo computacional.

- Las propiedades elásticas efectivas son determinadas mediante la extrapolación lineal de los resultados de dos modelos con tamaños de voxel menores a un décimo del espesor trabecular.
- Se diseñó una microestructura artificial que mimetiza el comportamiento elástico del hueso trabecular. Para esto, se empleó la microestructura celular introducidas por Kowalczyk y se desarrolló un método de optimización novedoso – basado en la equiparación de las simetrías del tensor elástico – para encontrar los valores de los micro parámetros geométricos que resultan en la microarquitectura que mejor reproduce la respuesta elástica de una muestra ósea natural objetivo. El comportamiento de las muestras naturales y sus correspondientes artificiales se comparó en términos de los tensores elásticos y la respuesta ultrasónica. Los principales resultados y conclusiones son:
 - Se demostró la capacidad de la microestructura parametrizada de Kowalczyk para combinar las clases simétricas isotrópica, hexagonal, tetragonal y ortorrómbica del tensor elástico en las proporciones presentes en el hueso trabecular.
 - El estudio de 146 muestras naturales resultó en microestructuras artificiales con un error promedio del 6%.
 - Se encontró que las microestructuras artificiales son, en general, más rígidas que sus contrapartes naturales de igual fracción sólida; esto equivale a decir que las microestructuras artificiales hacen un uso más eficiente del material que sus contrapartes naturales. Esta desviación puede ser compensada mediante el escalado del módulo de Young del material de las microestructuras artificiales. El valor medio para el factor de escalado se estimó igual a 0.55, es decir, el material de la microestructura parametrizada debería tener, en promedio, la mitad de la rigidez del tejido óseo trabecular.
 - No es posible calcular la atenuación ultrasónica de banda ancha de las muestras artificiales; esto se atribuye al efecto dispersivo de sus estructuras periódicas regulares.
 - Las velocidades del sonido de las muestras naturales resultaron, en la mayoría de los casos, mayores que las de sus correspondientes artificiales miméticas. Esta diferencia fue en promedio del 16%.
 - Se estima que la incorporación de los parámetros de permeabilidad y tortuosidad al método de búsqueda de la microestructura artificial mimética mejoraría la correlación de su comportamiento ultrasónico con el del hueso trabecular natural.
- Se desarrolló e implementó una herramienta de optimización multiescala para maximizar la rigidez de cuerpos elásticos con microestructuras biomiméticas parametrizadas. La herramienta de optimización utiliza como variables de diseño los valores locales de los micro parámetros y de la orientación de la microestructura sobre el dominio del cuerpo. La herramienta es computacionalmente eficiente; las características más destacadas de su implementación son el uso de: un algoritmo de optimización del tipo punto interior, una metodología de superficie de respuesta precalculada para la evaluación del tensor elástico de la microestructura en función de los micro parámetros, el método adjunto para el cálculo de la sensibilidad de la respuesta mecánica macroscópica a la variación de los micro parámetros, y de la aproximación cuasi Newton para la evaluación de la matriz Hessiana. La efectividad

de la herramienta de optimización se demostró para una serie de casos de estudio y se exploró su capacidad para reproducir la microestructura de un fémur proximal sometido a cargas fisiológicas normales. Los principales resultados son:

- La utilización de un filtro sobre los micro parámetros permite obtener diseños libres del defecto de checkerboard a costa de deteriorar el valor final de la función objetivo y aumentar el costo computacional. La suavización de los gradientes espaciales de los micro parámetros que resulta del filtro sirve también para lograr transiciones suaves entre microestructuras, efecto que podría ser utilizado para mejorar la fabricabilidad de los diseños.
- La optimización multiescala resulta en distribuciones del material en la macroescala coherentes con las que produce un algoritmo de optimización topológica; los diseños que resultan de la optimización multiescala son más eficientes (las estructuras son más rígidas para la misma fracción de volumen sólido global) que los que produce la optimización topológica.
- La optimización multiescala predijo con éxito las principales características de la disposición espacial y direcciones de anisotropía de las microestructuras trabeculares y corticales en el fémur natural: el canal medular en la diáfisis y los patrones de haces de trabéculas compresivo principal y trocantéreo en la epífisis. Las diferencias se atribuyen a las limitaciones del modelo de carga fisiológica utilizado.
- La optimización multiescala produce transiciones entre las zonas de hueso cortical y trabecular más marcadas que las observadas en el hueso natural. Este comportamiento del esquema de optimización podría ser mejorado mediante la calibración del filtro de los micro parámetros o, de ser necesario, mediante la implementación de un nuevo esquema de suavizado de la solución.

Como conclusión general, se encuentra que los productos y resultados antes reseñados realizan aportes originales sobre metodologías novedosas de cálculo computacional y la respuesta mecánica de microestructuras trabeculares artificiales biomiméticas que contribuyen en la dirección de los objetivos generales de la investigación que motivó el plan de trabajo de esta tesis.

8.2 TRABAJOS FUTUROS

Durante el desarrollo de este trabajo se han identificado varias posibles direcciones para el trabajo futuro.

- La dirección más relevante para el trabajo futuro es incorporar a las microestructuras trabeculares artificiales la capacidad para mimetizar las características de permeabilidad y tortuosidad del hueso trabecular. El trabajo en esta dirección es fundamental para continuar y completar las herramientas de diseño presentadas en este trabajo, y así considerar en forma más rigurosa los requisitos morfológicos asociados a las funciones osteoinducción y osteoconducción de los andamios. Es interesante señalar que las metodologías desarrolladas e implementadas en esta tesis pueden ser utilizadas para esta extensión del trabajo: el método de FFT puede ser utilizado para caracterizar la permeabilidad del hueso trabecular y las microestructuras artificiales (ya sea la de Kowalczyk u otra que se identifique o proponga en el futuro); el esquema de optimización para encontrar microestructuras miméticas puede ser extendido para incorporar la permeabilidad al análisis, ya sea mediante una optimización multiobjetivo (optimización de propiedades estructurales y de permeabilidad en forma simultánea) o mediante la combinación de los

propiedades elásticas y de permeabilidad como objetivos y restricciones; finalmente, el esquema de optimización multiescala puede incorporar la permeabilidad como una restricción local, de forma análoga a la restricción sobre la fracción de volumen sólido en este trabajo.

- Una vez extendida la capacidad mimética de las microestructuras artificiales para incorporar la permeabilidad, se podría retomar el estudio sobre el comportamiento ultrasónico de las microestructuras para verificar si hay una mejora en la correlación entre las respuestas de las microestructuras artificiales y las naturales.
Sería interesante continuar el trabajo sobre la caracterización del comportamiento ultrasónico de las microestructuras artificiales para explorar si una señal de menor frecuencia disminuye el nivel de ruido de la estructura periódica y así mejorar la linealidad de las curvas de atenuación. Una mejor caracterización ultrasónica de las microestructuras artificiales serviría para enriquecer y mejorar los criterios para evaluar su capacidad mimética. Eventualmente, estos criterios podrían ser validados de forma experimental, ya que es posible realizar ensayos de ultrasonido sobre probetas fabricadas mediante impresión 3D.
- Sería casi inmediato repetir el análisis de optimización multiescala del fémur con hipótesis más elaboradas de carga, y así verificar si se logran predicciones más precisas de la estructura del hueso real. En el mismo sentido, hay que investigar sobre la implementación de una estrategia de suavizado de los micro parámetros para moderar la transición entre las microestructuras trabeculares y corticales.
Para una etapa más avanzada del trabajo, se propone desarrollar un criterio de falla para las microestructuras para luego incorporarlo como una restricción local en la herramienta de optimización multiescala. Esta incorporaría una capacidad importante a la herramienta en la dirección de incrementar su utilidad como herramienta práctica de diseño.

APÉNDICES

A MIMETIZACIÓN DE MUESTRAS HUMANAS

La Figura A.1 muestra los residuos \mathcal{R}_1 y los errores en las clases de simetría (4.14) de las optimizaciones SQP como función de BV/TV . La Figura A.1(a) muestra que \mathcal{R}_1 y su

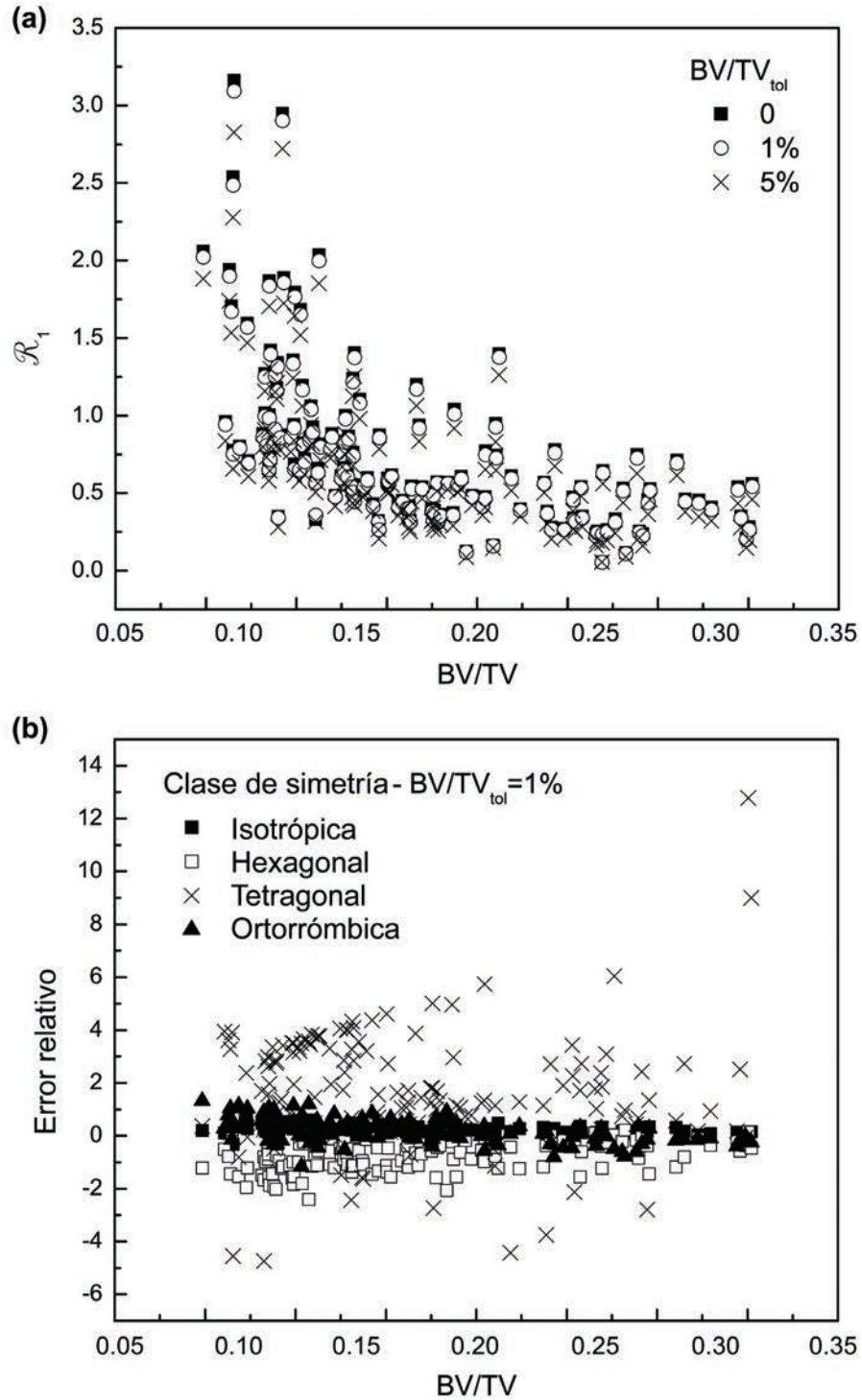


Figura A.1. Optimización SQP de las muestras humanas: (a) residuos y (b) errores en las clases de simetría como función de BV/TV .

dispersión disminuyen con BV/TV , desde $0.5 \lesssim \mathcal{R}_1 \lesssim 3$ para $BV/TV < 7.5\%$ hasta $0.1 \lesssim \mathcal{R}_1 \lesssim 0.6$ para $BV/TV < 32\%$. La relajación de la restricción BV/TV_{tol} no resulta en mejoras significativas en \mathcal{R}_1 (los análisis para $BV/TV_{tol} = 10\%$ exhibieron el mismo comportamiento, por lo que no son mostrados aquí). Los resultados en la Figura A.1(b) permiten observar que c_{iso} y c_{hex} son sistemáticamente sobre y subestimados, respectivamente; sus errores medios son $\overline{e_{c_{iso}}} = 0.20$ y $\overline{e_{c_{hex}}} = -0.74$. Los errores tienden a disminuir con BV/TV , siendo la única excepción la simetría tetragonal, el cual pudo alcanzar valores dentro del rango $-5 < e_{c_{tet}} < 12$. Los errores relativos medios para las clases de simetría tetragonal y ortorrómbica son $\overline{e_{c_{tet}}} = 1.74$ y $\overline{e_{c_{ort}}} = 0.18$, respectivamente.

La optimización PS resultó en un valor medio para el residuo $\overline{\mathcal{R}_2} = 0.06$ con una desviación estándar $SD_{\mathcal{R}_2} = 0.09$. Al igual que en la estrategia de SQP, la relajación de BV/TV_{tol} no resultó en mejoras significativas para \mathcal{R}_2 . Además del error para las matrices elásticas mostradas en la Figura 4.8, la Figura A.2 presenta los errores (4.14) para las clases de simetría. La Figura A.2 permite observar que los errores medios para las clases de simetría son mucho menores que aquellos de la estrategia SQP mostrados en la Figura A.1b: $\overline{e_{c_{iso}}} = 0.06$, $\overline{e_{c_{hex}}} = -0.13$, $\overline{e_{c_{tet}}} = -0.06$ y $\overline{e_{c_{ort}}} = -0.02$; las desviaciones estándar son $SD_{e_{iso}} = 0.11$, $SD_{e_{hex}} = 0.27$, $SD_{e_{tet}} = 0.27$ y $SD_{e_{ort}} = 0.18$. Al igual que en la optimización SQP, $e_{c_{tet}}$ presenta la dispersión más alta y hay tendencias a sobreestimar c_{iso} y subestimar c_{hex} . La alta dispersión de $e_{c_{tet}}$ es consecuencia de la contribución relativamente pequeña de la simetría tetragonal a la matriz de elasticidad, la cual es siempre $c_{tet} < 0.05$, ver Tabla 4.2 y Figura 4.1.

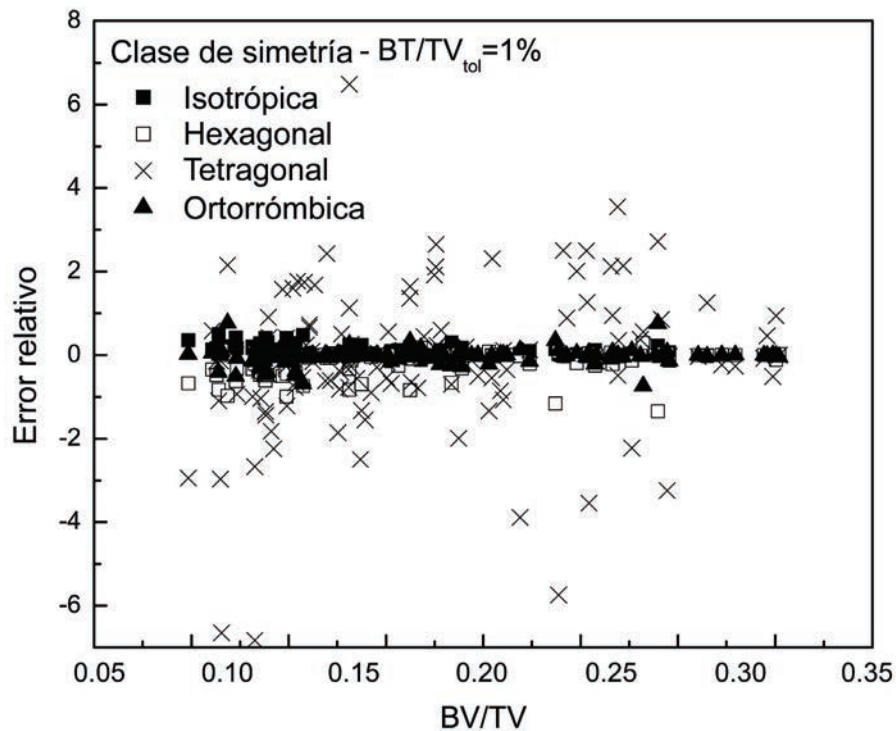


Figura A.2. Optimización PS de las muestras humanas: errores en las clases de simetría como función de BV/TV .

B MIMETIZACIÓN DE MUESTRAS BOVINAS

Las matrices elásticas objetivo de las muestras femorales bovinas son

$$\begin{aligned}
 \mathbb{C}_{b_1} &= \begin{bmatrix} 0.268 & 0.087 & 0.152 & -0.015 & -0.011 & -0.003 \\ 0.087 & 0.486 & 0.195 & 0.001 & -0.066 & 0.023 \\ 0.152 & 0.195 & 0.677 & 0.010 & 0.044 & 0.011 \\ -0.015 & 0.001 & 0.010 & 0.175 & -0.042 & -0.005 \\ -0.011 & -0.066 & 0.044 & -0.042 & 0.198 & 0.001 \\ -0.003 & 0.023 & 0.011 & -0.005 & 0.001 & 0.112 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}_{b_2} &= \begin{bmatrix} 0.306 & 0.152 & 0.199 & 0.060 & -0.010 & -0.010 \\ 0.152 & 1.202 & 0.421 & -0.025 & 0.039 & 0.052 \\ 0.199 & 0.421 & 1.885 & -0.040 & 0.067 & 0.007 \\ 0.060 & -0.025 & -0.040 & 0.461 & -0.089 & -0.149 \\ -0.010 & 0.039 & 0.067 & -0.089 & 0.268 & 0.064 \\ -0.010 & 0.052 & 0.007 & -0.149 & 0.064 & 0.256 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}_{b_3} &= \begin{bmatrix} 0.573 & 0.234 & 0.219 & -0.006 & -0.015 & 0.004 \\ 0.234 & 0.640 & 0.253 & -0.005 & -0.016 & 0.006 \\ 0.219 & 0.253 & 1.260 & -0.017 & 0.023 & -0.003 \\ -0.006 & -0.005 & -0.017 & 0.317 & -0.017 & -0.002 \\ -0.015 & -0.016 & 0.023 & -0.017 & 0.246 & 0.052 \\ 0.004 & 0.006 & -0.003 & -0.002 & 0.052 & 0.224 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}_{b_4} &= \begin{bmatrix} 0.163 & 0.075 & 0.068 & -0.008 & -0.016 & 0.010 \\ 0.075 & 0.350 & 0.126 & -0.018 & -0.005 & 0.018 \\ 0.068 & 0.126 & 0.606 & 0.029 & -0.004 & -0.032 \\ -0.008 & -0.018 & 0.029 & 0.148 & -0.023 & 0.043 \\ -0.016 & -0.005 & -0.004 & -0.023 & 0.093 & -0.014 \\ 0.010 & 0.018 & -0.032 & 0.043 & -0.014 & 0.110 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}_{b_5} &= \begin{bmatrix} 0.318 & 0.075 & 0.107 & -0.008 & 0.001 & 0.021 \\ 0.075 & 0.426 & 0.182 & 0.024 & 0.002 & -0.017 \\ 0.107 & 0.182 & 0.464 & -0.027 & -0.003 & -0.001 \\ -0.008 & 0.024 & -0.027 & 0.144 & -0.007 & 0.002 \\ 0.001 & 0.002 & -0.003 & -0.007 & 0.116 & 0.008 \\ 0.021 & -0.017 & -0.001 & 0.002 & 0.008 & 0.114 \end{bmatrix} [\text{GPa}]
 \end{aligned} \tag{B.1}$$

Se realizaron 10 optimizaciones mediante el método PS para cada muestra usando diferentes semillas. Para cada caso, los dos mejores resultados (es decir, las soluciones que alcancen los menores valores de la función objetivo) fueron comparados para evaluar la repetitividad de las soluciones. Se encontró que para las muestras #2 y #4, los residuos de las dos mejores soluciones fueron prácticamente coincidentes (difieron en menos del 1%), mientras que los valores resultantes para los micro parámetros geométricos difirieron en menos del 2%. Para las muestras #1 y #3 los dos residuos menores difirieron alrededor del 12% y los micro parámetros geométricos presentaron discrepancias de hasta un 80%. Es interesante notar que el micro parámetro t_e , el cual gobierna la ortotropía de la microestructura, mostró una repetitividad remarcable, con discrepancias menores al 0.2% para los análisis de las muestras #1, #2, #3 y #4. En contraste, para la muestra #5, los residuos de las dos mejores soluciones difirieron en cerca del 90% y los micro parámetros

geométricos hasta un 70%; el mejor desempeño es para t_e , el cual presenta una discrepancia de un 13%.

Finalmente, las matrices elásticas resultantes para las microestructuras parametrizadas miméticas son:

$$\begin{aligned}
 \mathbb{C}'_{b_1} &= \begin{bmatrix} 0.302 & 0.204 & 0.105 & 0 & 0 & 0 \\ 0.204 & 0.502 & 0.156 & 0 & 0 & 0 \\ 0.105 & 0.156 & 0.669 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.147 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.116 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.081 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}'_{b_2} &= \begin{bmatrix} 0.268 & 0.087 & 0.152 & 0 & 0 & 0 \\ 0.087 & 0.486 & 0.195 & 0 & 0 & 0 \\ 0.152 & 0.195 & 0.677 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.175 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.198 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.112 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}'_{b_3} &= \begin{bmatrix} 0.566 & 0.316 & 0.224 & 0 & 0 & 0 \\ 0.316 & 0.709 & 0.261 & 0 & 0 & 0 \\ 0.224 & 0.261 & 1.201 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.290 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.261 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.132 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}'_{b_4} &= \begin{bmatrix} 0.179 & 0.163 & 0.079 & 0 & 0 & 0 \\ 0.143 & 0.377 & 0.133 & 0 & 0 & 0 \\ 0.079 & 0.133 & 0.569 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.125 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.092 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.038 \end{bmatrix} [\text{GPa}] \\
 \mathbb{C}'_{b_5} &= \begin{bmatrix} 0.452 & 0.190 & 0.145 & 0 & 0 & 0 \\ 0.190 & 0.291 & 0.101 & 0 & 0 & 0 \\ 0.145 & 0.101 & 0.433 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.094 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.118 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.106 \end{bmatrix} [\text{GPa}]
 \end{aligned} \tag{B.2}$$

C MÉTODOS NUMÉRICOS DE QUS

C.1 Modelo

C.1.1 Ecuaciones del modelo

La ley fundamental usada en el modelado de la propagación de ondas se deriva de la ley de movimiento de Newton, aplicada localmente a un punto material de un medio continuo:

$$\rho(\mathbf{x}) \frac{\partial v_i}{\partial t}(\mathbf{x}, t) = \sum_{j=1}^d \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j}(\mathbf{x}, t), \quad (\text{C.1})$$

donde ρ es la densidad, $v_i(\mathbf{x}, t)$ es la i -ésima componente del vector del campo de velocidad de la partícula $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}(\mathbf{x}, t)$, \mathbf{u} es el campo de desplazamiento, y $\{\sigma_{ij}\}$ son las componentes del tensor de tensiones $\boldsymbol{\sigma}$. En fluidos no disipativos, el tensor de tensiones tiene solamente términos diagonales, los cuales son opuestos al campo de presión: $\sigma_{ij} = -p(\mathbf{x}, t)$; $\sigma_{ij} = 0$ ($i \neq j$). La ecuación (C.1) es una aproximación linealizada de la ley de Newton que describe movimiento dinámico, en el cual los términos estáticos que involucran la gravedad pueden ser despreciados. La ley de Newton es independiente de la naturaleza del material, el cual debe ser caracterizado matemáticamente usando una ecuación constitutiva adicional para completar el conjunto de ecuaciones del modelo. Para esto se utiliza la ley de Hooke generalizada para un material viscoelástico anisotrópico sometido a pequeñas deformaciones, la cual es dada por:

$$\sigma_{ij}(\mathbf{x}, t) = \sum_{k=1}^d \sum_{l=1}^d c_{ijkl}(\mathbf{x}) \varepsilon_{kl}(\mathbf{x}, t) + \eta_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial \varepsilon_{kl}}{\partial t}(\mathbf{x}, t), \quad (\text{C.2})$$

donde $\boldsymbol{\varepsilon}$ es el tensor de deformaciones definido por $\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$, \mathbf{c} es el tensor de rigidez de cuarto orden, y $\boldsymbol{\eta}$ es el tensor viscoso de cuarto orden. La ecuación (C.2) representa un medio elástico no homogéneo anisotrópico sin pérdidas para el cual las propiedades pueden ser dependientes del espacio. En particular, incluye fluidos, y medios no disipativos.

Una formulación equivalente muy usada de la ley de Hooke se puede obtener tomando la derivada temporal de (C.2), y usando las simetrías de \mathbf{c} y $\boldsymbol{\eta}$:

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial t}(\mathbf{x}, t) = \sum_{k=1}^d \sum_{l=1}^d c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial v_k}{\partial x_l}(\mathbf{x}, t) + \eta_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial^2 v_k}{\partial t \partial x_l}(\mathbf{x}, t), \quad (\text{C.3})$$

C.1.2 Condiciones de contorno

Métodos numéricos tales como FDTD discretizan el espacio empleando una malla. Tales mallas tienen un número finito de puntos, y, por lo tanto, estos métodos numéricos solamente resuelven ecuaciones de modelo en regiones limitadas del espacio. Para modelos de propagación se pueden considerar dos situaciones: (1) si el problema involucra ondas que se encuentran físicamente confinadas en una región del espacio, la malla puede ser diseñada sobre toda la región de interés. En este caso, las variables del

campo sobre los contornos de la malla deben obedecer condiciones que expresan la física del entorno. (2) si se quiere resolver numéricamente el fenómeno de propagación en un espacio no limitado, se requieren condiciones de contorno específicas, cuyo objetivo es hacer los límites de la malla transparentes a ondas entrando a la región de simulación.

En la situación (1) las condiciones de contorno típicamente utilizadas son las de Dirichlet o las de Neumann. Las condiciones de contorno de Dirichlet corresponden a fijar los valores de la variable de campo sobre los límites del dominio, mientras que las de Neumann corresponden a fijar los valores de la derivada de la variable de campo en esa zona.

La resolución de problemas tales como el de la situación (2) llevo al desarrollo de diversos métodos para simular medios infinitos. En el modelado en el dominio del tiempo, para una duración finita de la simulación T , la estrategia más simple consiste en usar un espacio restringido de dimensiones suficientemente grandes como para que las reflexiones de los contornos no alcancen las regiones de interés dentro del tiempo T . Sin embargo, en términos de costo computacional, esta estrategia puede ser empleada en problemas pequeños en 1 o 2 dimensiones, pero es generalmente impracticable en 3 dimensiones. Diferentes estrategias han sido desarrolladas para simular contornos transparentes. Una de ellas consiste en usar un conjunto de ecuaciones diferenciales específicas definidas en el contorno, llamadas condiciones de contorno absorbentes (ABC). Otra estrategia radica en agregar capas absorbentes o amortiguadoras alrededor del dominio, en las cuales las ecuaciones de onda son resueltas con un término de amortiguación. El espesor de la capa y el termino de amortiguación debería ser capaz de reducir la amplitud de las ondas durante la propagación en la capa tal que las reflexiones en los límites exteriores de la capa lleven a que prácticamente no haya reflexiones en el dominio físico principal. Esta estrategia fue la más eficiente hasta la introducción de las capas perfectamente unidas (PML). Esta estrategia es similar a las capas amortiguadas, pero usa ecuaciones que, a pesar de no describir propagación física en ningún material real, llevan a que no allá reflexión para ningún ángulo de incidencia. La discretización espacial necesaria en la implementación numérica de PML causa algunas reflexiones artificiales, pero estas pueden ser tan pequeñas como se desee controlando los parámetros de la capa tales como su espesor. PML es mucho más eficiente que ABC para ecuaciones elastodinámicas, manteniendo un costo computacional razonable, lo que lo hace actualmente el método más conveniente para modelar dominios sin restricciones.

Además de definir las fronteras de la malla, también se requieren condiciones de contorno entre los subdominios dentro del espacio de simulación, donde se deben establecer condiciones de continuidad. Un tipo de frontera encontrado frecuentemente en el modelado de huesos es la que se presenta entre un fluido no viscoso y un medio sólido, tal como tejido blando y hueso cortical. En este caso, debido a la ausencia de tensiones tangenciales en fluidos sin pérdidas, solamente se requiere que la velocidad normal y la componente normal de la tensión sobre la interface sean continuas a lo largo de la frontera. Las interfaces entre diferentes medios pueden ser tratadas de dos maneras distintas dependiendo del esquema numérico. Una manera consiste en tratar diferentes medios explícitamente, lo que significa que las condiciones de continuidad deben ser definidas y calculadas en las coordenadas de las fronteras entre cada medio. La otra manera, específica para métodos numéricos basados en un mapa discreto de los parámetros de los materiales, consiste en considerar el dominio de simulación completo como un medio único con propiedades materiales variables en el espacio, ya sea de manera suave o abruptamente. Cualquiera sea el método utilizado, es fundamental que

las fronteras entre diferentes medios sean tratadas correctamente, ya que numerosos fenómenos de propagación de ondas se presentan en tales fronteras: reflexión, refracción, conversión de modo, etc.

C.1.3 Generación de la onda

Las ondas mecánicas son generadas físicamente dentro de un material ya sea a través de fuentes de movimiento o fuentes de tensión, usualmente aplicadas en alguna región localizada del espacio. En el dominio del tiempo es posible utilizar dos estrategias diferentes para generar ondas de ultrasonido: definir fuentes que están activas en determinados puntos de la malla durante la simulación, o proveer valores iniciales en todos los puntos de grilla que evolucionaran en el tiempo de acuerdo con las ecuaciones del modelo.

C.2 Configuración del Modelo y Parámetros

C.2.1 Geometría

Para el hueso trabecular el modelo debe incluir una descripción de la trabécula cuyo tamaño característico es de unos pocos cientos de micrones.

La geometría del modelo puede ser construida explícitamente prescribiendo las coordenadas de las fronteras de los diferentes medios. Este procedimiento puede ser conveniente cuando la geometría es simple. De lo contrario la geometría de la estructura del hueso debe ser obtenida a partir de imágenes digitalizadas.

C.2.2 Propiedades del material

Una de las principales ventajas de las técnicas de QUS es el ser sensibles a las propiedades del material, en particular las propiedades elásticas. De acuerdo con esto, los modelos de huesos deben incluir una representación realista de las propiedades del material. La definición de una propiedad del material asume una escala sobre la cual esta propiedad es definida. En gran medida, el modelado numérico de QUS sobre huesos no requiere la consideración de la organización del hueso hasta la nanoescala. Básicamente, es suficiente con describir el hueso como un material compuesto de dos fases: un tejido relativamente duro y una fase blanda. La fase blanda corresponde a la medula en el hueso trabecular.

C.3 Método de Diferencias Finitas en el Dominio del Tiempo

El método de diferencias finitas es un método numérico que aproxima una ecuación diferencial definida sobre un dominio continuo a partir de un número finito de ecuaciones definidas solamente en los puntos de la malla. Para la propagación de ondas resuelta en el dominio del tiempo, provee los valores de los campos en localizaciones discretas en el espacio y en instantes discretos de tiempo. El método de FDTD es muy popular debido a su simplicidad y eficiencia.

C.3.1 Principios

Básicamente, el método de diferencias finitas está basado en la expansión en series de Taylor de funciones diferenciables. Para una función de una sola variable, la expansión de Taylor está dada por

$$f(a + \Delta a) = f(a) + f'(a)\Delta a + \dots + f^{(n)}(a)(\Delta a)^n + O[(\Delta a)^{n+1}], \quad (C.4)$$

donde a es una variable genérica que puede representar la coordenada temporal t o las coordenadas espaciales x , y , etc., y $O[(\Delta a)^{n+1}]$ es el error residual. Se dice que la

aproximación es de orden k si el error es $O[(\Delta a)^k]$. Las simulaciones de propagación de ondas ultrasónicas que obedezcan las ecuaciones elastodinámicas de la Sección C.1.1 se basan en esquemas de segundo orden, es decir, la aproximación utilizada es de orden 2. Para funciones de más de una variable, tales como los campos espacio temporales $f(x, t)$ encontrados en problemas de propagación de ondas, la expresión de la expansión de Taylor toma en cuenta las derivadas parciales de f . Hasta el termino de primer orden, la expansión de Taylor para funciones de más de una variable es análoga a las funciones de una variable, pero usa las derivadas parciales de primer orden. En lo que sigue se asume la siguiente aproximación de segundo orden para derivadas de primer orden:

$$\frac{\partial f}{\partial a}(a) \approx \frac{f\left(a + \frac{\Delta a}{2}\right) - f\left(a - \frac{\Delta a}{2}\right)}{\Delta a}. \quad (C.5)$$

Siguiendo esta aproximación, las ecuaciones para las tres componentes de la velocidad de desplazamiento dadas por (C.1) se escriben como:

$$\begin{aligned} v_1(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= v_1(x_1, x_2, x_3, t) \\ &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \times \frac{1}{\rho(x_1, x_2, x_3)} \\ &\times \left[\sigma_{11}\left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{11}\left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right. \\ &+ \sigma_{12}\left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{12}\left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \\ &+ \left. \sigma_{13}\left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{13}\left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right] + f_1 \\ &\cdot \Delta t \end{aligned} \quad (C.6)$$

$$\begin{aligned} v_2(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= v_2(x_1, x_2, x_3, t) \\ &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \times \frac{1}{\rho(x_1, x_2, x_3)} \\ &\times \left[\sigma_{21}\left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{21}\left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right. \\ &+ \sigma_{22}\left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{22}\left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \\ &+ \left. \sigma_{23}\left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{23}\left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right] + f_1 \\ &\cdot \Delta t \end{aligned} \quad (C.7)$$

$$\begin{aligned} v_3(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= v_3(x_1, x_2, x_3, t) \\ &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \times \frac{1}{\rho(x_1, x_2, x_3)} \\ &\times \left[\sigma_{31}\left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{31}\left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right. \\ &+ \sigma_{32}\left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{32}\left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \\ &+ \left. \sigma_{33}\left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2}\right) - \sigma_{33}\left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \right] + f_1 \\ &\cdot \Delta t \end{aligned} \quad (C.8)$$

donde f_i son las componentes vectoriales de las fuentes de fuerza. Las ecuaciones de las 6 componentes del tensor de tensiones dado por (C.3) toman la forma:

$$\begin{aligned}
 \sigma_{11}(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= \sigma_{11}(x_1, x_2, x_3, t) \\
 &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \\
 &\times \left[c_{11}(x_1, x_2, x_3) \left[v_1 \left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_1 \left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right. \\
 &+ c_{12}(x_1, x_2, x_3) \left[v_2 \left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. - v_2 \left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \\
 &+ c_{13}(x_1, x_2, x_3) \left[v_3 \left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_3 \left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right] + \theta_{11} \cdot \Delta t
 \end{aligned} \tag{C.9}$$

$$\begin{aligned}
 \sigma_{22}(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= \sigma_{22}(x_1, x_2, x_3, t) \\
 &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \\
 &\times \left[c_{21}(x_1, x_2, x_3) \left[v_1 \left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_1 \left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right. \\
 &+ c_{22}(x_1, x_2, x_3) \left[v_2 \left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. - v_2 \left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \\
 &+ c_{23}(x_1, x_2, x_3) \left[v_3 \left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_3 \left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right] + \theta_{22} \cdot \Delta t
 \end{aligned} \tag{C.10}$$

$$\begin{aligned}
 \sigma_{33}(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= \sigma_{33}(x_1, x_2, x_3, t) \\
 &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \\
 &\times \left[c_{31}(x_1, x_2, x_3) \left[v_1 \left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_1 \left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right. \\
 &+ c_{32}(x_1, x_2, x_3) \left[v_2 \left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. - v_2 \left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \\
 &+ c_{33}(x_1, x_2, x_3) \left[v_3 \left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_3 \left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right] + \theta_{33} \cdot \Delta t
 \end{aligned} \tag{C.11}$$

$$\begin{aligned}
 \sigma_{23}(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= \sigma_{23}(x_1, x_2, x_3, t) \\
 &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \\
 &\times \left[c_{44}(x_1, x_2, x_3) \left[v_2 \left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_2 \left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right. \\
 &+ c_{44}(x_1, x_2, x_3) \left[v_3 \left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_3 \left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right] + \theta_{23} \cdot \Delta t
 \end{aligned} \tag{C.12}$$

$$\begin{aligned}
 \sigma_{13}(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= \sigma_{13}(x_1, x_2, x_3, t) \\
 &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \\
 &\times \left[c_{55}(x_1, x_2, x_3) \left[v_1 \left(x_1, x_2, x_3 + \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_1 \left(x_1, x_2, x_3 - \frac{\Delta x}{2}, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right. \\
 &+ c_{55}(x_1, x_2, x_3) \left[v_3 \left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_3 \left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right] + \theta_{13} \cdot \Delta t
 \end{aligned} \tag{C.13}$$

$$\begin{aligned}
 \sigma_{12}(x_1, x_2, x_3, t + \Delta t) &= \sigma_{12}(x_1, x_2, x_3, t) \\
 &+ \frac{\Delta t}{\Delta x} \\
 &\times \left[c_{66}(x_1, x_2, x_3) \left[v_2 \left(x_1 + \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_2 \left(x_1 - \frac{\Delta x}{2}, x_2, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right. \\
 &\quad \left. + c_{12}(x_1, x_2, x_3) \left[v_1 \left(x_1, x_2 + \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - v_1 \left(x_1, x_2 - \frac{\Delta x}{2}, x_3, t + \frac{\Delta t}{2} \right) \right] \right] + \theta_{12} \cdot \Delta t
 \end{aligned} \tag{C.14}$$

donde θ_{ij} son las componentes tensoriales de las fuentes de tasa de deformación.

C.3.2 Discretización

El método de FDTD discretiza los dominios espacial y temporal en grillas regulares, definidas por un paso temporal Δt y un paso espacial h . El paso espacial se asume que es independiente de la dirección, es decir, $\Delta x = \Delta y = \dots = h$.

Paso temporal

Todas las componentes de la velocidad son calculadas para determinados instantes de tiempo, los cuales difieren de los instantes de tiempo en los que se calculan las componentes de la tensión. Más específicamente, el cálculo de una componente de la velocidad en el tiempo $t + \Delta t$ es explícitamente derivado de su valor en el tiempo t y de los valores de las componentes de la tensión en el tiempo $t + \Delta t/2$. La Figura C.1 muestra el proceso: el algoritmo comienza el cálculo con una condición inicial dada por el conocimiento del campo de velocidades en el tiempo $t = 0$ y del campo de tensores de tensiones en el tiempo $t = \Delta t/2$.

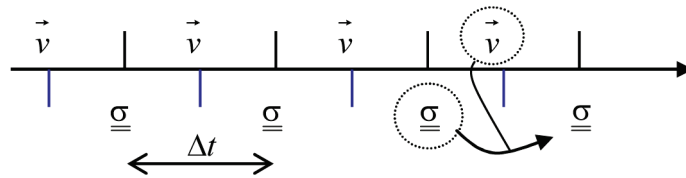


Figura C.1. Principio de escalonamiento temporal del algoritmo de FDTD.

Paso espacial

Las variables presentes en el problema se organizan espacialmente como se muestra en la Figura C.2. Como se puede ver, solamente σ_{11} , σ_{22} y σ_{33} se encuentran en la misma posición. Esto es coherente con el hecho de que, en un fluido, σ_{11} , σ_{22} y σ_{33} tienen el mismo valor, el cual se corresponde con la presión sobre el fluido.

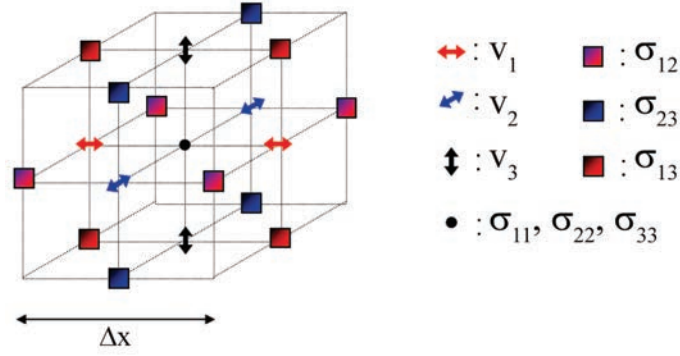


Figura C.2. Distribución espacial escalonada de las variables del problema.

Condición de estabilidad

La elección de Δt y h es de crucial importancia en los métodos de FDTD. Cualitativamente, tanto Δt como h deben ser elegidos lo suficientemente pequeños como para proveer representaciones suficientemente suaves del campo a calcular. Por otro lado, Δt y h no pueden ser elegidos por separado, y deben obedecer una condición de estabilidad. La condición de estabilidad (comúnmente llamada condición CFL, por las iniciales de Courant, Friedrichs y Levy) depende del esquema numérico, y asegura que los campos calculados sean estables. Para problemas de propagación, la condición CFL toma la siguiente forma:

$$c \frac{\Delta t}{h} \leq \alpha_d, \quad (\text{C.15})$$

donde α_d es una constante adimensional, la cual depende de la dimensión del espacio d , y c es la velocidad de la onda. Cuando el problema involucra diversos valores de la velocidad de onda, como es el caso de un medio heterogéneo, se emplea la mayor velocidad para calcular la condición CFL. En la práctica, se selecciona primero el tamaño del paso espacial h basado en criterios de precisión, y luego se utiliza el CFL para obtener Δt y asegurar estabilidad.

D ROTACIÓN DE LAS MUESTRAS

Con el objetivo de orientar una determinada muestra según sus direcciones principales se determinó su sistema de coordenadas cartesiano de simetría. Esto se realizó mediante la librería MSAT para Matlab, que determina la matriz de rotación R que permite obtener el tensor de tensiones orientado según sus direcciones principales σ_R de la siguiente manera

$$\sigma_R = R \cdot \sigma \cdot R, \quad (D.1)$$

donde σ es el tensor de tensiones homogenizado. La matriz de rotación obtenida es luego utilizada para rotar las tomografías que describen la geometría de la muestra. Esto se logra empleando la función `imwarp` de Matlab, la cual permite aplicar una transformación geométrica a una imagen determinada. En la Figura D.1 se pueden ver las imágenes de TC de la muestra 9 originales y luego de aplicar la rotación. Como los modelos de ultrasonido deben tener la forma de un paralelepípedo ortogonal, se debe extraer una zona de interés de las imágenes rotadas que cumpla con esta característica. Esta zona de interés resultará lógicamente más pequeña que la zona original, por lo que en algunas muestras se debió “agrandar” la zona original duplicando las tomografías en las tres direcciones como se muestra en la Figura D.2.

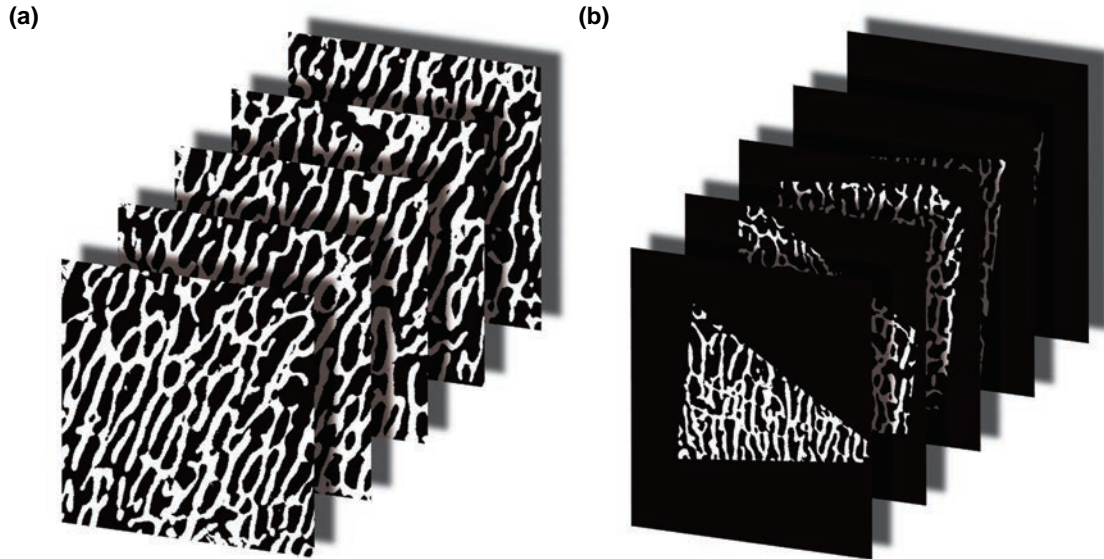


Figura D.1. imágenes de TC de la muestra 9 originales y luego de aplicar la rotación.

Para verificar la correcta rotación se realizó un nuevo análisis de homogenización sobre las muestras rotadas y se compraron los tensores de elasticidad obtenidos con los correspondientes a las muestras originales. La Tabla D.1 muestra las diferencias entre las componentes más significativas del tensor de elasticidad, calculadas como

$$diff_C_{ij} = \left| \frac{C_{ij}^R - C_{ij}}{\|C\|} \right|, \quad (D.2)$$

donde C^R es el tensor de elasticidad de las muestras rotadas y C es el tensor de elasticidad de las muestras originales.

Muestra	C_{11}	C_{22}	C_{33}	C_{12}	C_{13}	C_{23}	C_{44}	C_{55}	C_{66}
1	3.61E-02	1.01E-02	5.04E-02	1.17E-02	4.82E-02	3.20E-04	1.95E-02	3.38E-02	1.40E-02
2	2.90E-02	9.47E-03	2.25E-03	1.03E-02	7.47E-03	4.24E-03	5.95E-03	9.37E-03	1.03E-02
3	8.99E-03	3.67E-04	4.49E-03	1.56E-03	1.55E-03	1.56E-03	1.04E-03	4.14E-03	1.56E-03
4	2.14E-03	9.11E-04	1.97E-03	2.08E-03	2.66E-03	1.47E-03	1.80E-03	1.83E-03	1.59E-03
5	1.11E-03	1.11E-03	2.44E-03	3.62E-04	2.58E-03	2.65E-04	6.52E-04	2.43E-03	7.67E-04
6	3.87E-04	2.56E-03	2.01E-03	2.81E-03	2.69E-03	1.15E-04	8.64E-04	8.01E-04	1.71E-04
7	2.27E-03	1.14E-03	9.04E-04	1.33E-03	1.75E-04	6.79E-04	2.78E-04	1.52E-04	1.26E-03
8	4.73E-04	2.27E-03	4.25E-03	9.69E-04	6.36E-04	3.93E-03	4.16E-03	3.52E-04	9.16E-04
9	8.89E-05	4.05E-05	1.19E-05	5.32E-05	7.18E-05	8.01E-05	5.15E-05	4.03E-05	5.81E-05
10	4.93E-03	1.00E-04	2.36E-04	2.87E-04	2.42E-03	6.57E-04	6.03E-04	2.10E-03	5.50E-04
11	1.95E-03	1.08E-02	5.77E-03	1.51E-03	4.74E-03	6.55E-05	6.16E-04	3.03E-03	2.81E-04
12	1.25E-02	6.23E-02	6.93E-03	3.33E-03	4.28E-03	2.51E-02	2.15E-02	8.14E-03	3.57E-03
13	1.24E-04	2.54E-04	1.01E-03	4.30E-04	3.50E-04	4.59E-04	4.74E-04	6.67E-04	7.31E-04
14	2.79E-03	7.35E-03	1.75E-03	4.08E-03	1.81E-03	4.03E-03	5.67E-03	2.94E-03	3.59E-03
15	2.74E-03	1.51E-02	1.74E-03	5.92E-04	1.57E-03	4.53E-03	3.40E-03	5.91E-04	9.39E-05
16	9.19E-04	1.35E-03	2.41E-03	1.55E-03	1.37E-03	6.91E-04	3.60E-05	8.54E-04	3.12E-04
17	1.52E-03	3.12E-04	9.98E-04	7.72E-04	7.37E-04	5.80E-04	2.59E-04	4.90E-04	8.75E-04
18	1.92E-03	1.28E-02	3.72E-03	8.35E-03	2.77E-03	6.39E-03	7.08E-03	2.37E-03	7.48E-03
19	5.43E-03	4.52E-02	3.18E-02	1.04E-02	1.11E-02	3.94E-02	3.79E-02	5.08E-03	2.87E-03
20	8.65E-04	4.81E-03	2.17E-03	6.96E-04	1.04E-03	4.73E-03	3.98E-03	1.34E-03	3.24E-04
21	1.00E-03	9.47E-04	2.82E-03	2.78E-04	1.67E-03	4.13E-04	3.15E-04	5.38E-04	9.52E-04
22	1.21E-03	5.08E-03	3.25E-04	4.73E-03	3.00E-04	1.55E-03	1.37E-03	8.12E-04	5.67E-03
23	1.92E-03	3.79E-03	6.20E-03	3.62E-03	2.75E-03	2.81E-03	3.19E-03	2.75E-03	3.59E-03

Tabla D.1. Diferencias entre las componentes más significativas del tensor de elasticidad, calculadas según la ecuación (D.2).

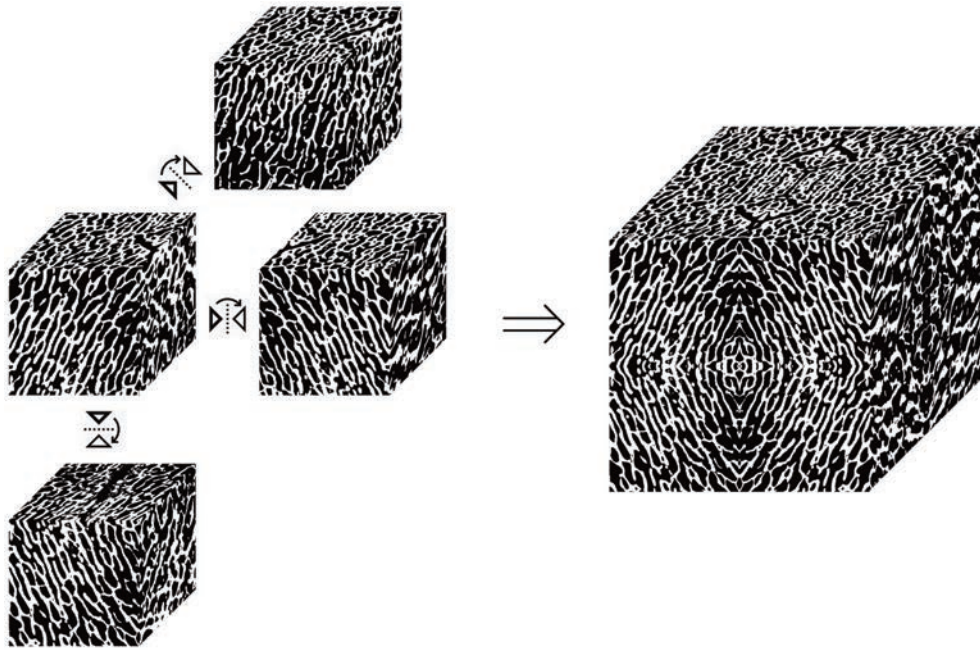


Figura D.2. Organización de las muestras originales para realizar la rotación.

E SELECCIÓN DEL TAMAÑO DE PASO

Para seleccionar el tamaño de paso a utilizar en los modelos realizados para las muestras artificiales se utilizó la muestra 1. Se determinó la velocidad del sonido en las tres direcciones principales para tres tamaños de paso distintos: $20\ \mu m$ (el tamaño empleado para las muestras naturales), $10\ \mu m$ y $5\ \mu m$. La Tabla E.1 muestra los resultados obtenidos. Se puede ver que las diferencias obtenidas en todos los casos son inferiores al 2%, por lo que se concluye que para un tamaño de paso de $20\ \mu m$ el modelo alcanzó la convergencia. Teniendo en cuenta el bajo costo computacional de los modelos se decidió tomar un tamaño de paso de $10\ \mu m$ con el objetivo de obtener una mayor precisión en los resultados.

Dirección	Tamaño de paso (μm)	SOS ($m \cdot s^{-1}$)
1	20	1.62
	10	1.64
	5	1.65
2	20	1.54
	10	1.54
	5	1.54
3	20	1.57
	10	1.59
	5	1.57

Tabla E.1. Velocidades del sonido obtenidas empleando diferentes tamaños de paso espaciales para la muestra 1 en las direcciones principales de anisotropía.

F SELECCIÓN DEL ALGORITMO DE OPTIMIZACIÓN

Con el objetivo de evaluar los algoritmos introducidos en la Sección 6 se implementaron los cuatro problemas simples que se muestran en la Figura F.1 y se comparó su performance en términos del tiempo de cómputo y calidad de la solución obtenida. Para esto se utilizó un servidor HP ProLiant 350p Gen8 con dos procesadores Intel Xeon E5-2620 de 2GHz y 136GB de memoria RAM. En el caso de los problemas (a), (b) y (c), a pesar de ser problemas bidimensionales, los modelos fueron construidos con elementos hexaédricos lineales empleando un solo elemento en la dirección del eje x_1 , y se impusieron condiciones de contorno para simular un problema de deformación plana. Además, las trabéculas artificiales se alinearon con su eje x'_1 paralelo al eje x_1 del sistema global, y no se permitieron rotaciones alrededor de los ejes x'_2 y x'_3 . Para el material de las trabéculas se estableció un módulo de Elasticidad $E = 1MPa$ y un coeficiente de Poisson $\nu = 0.3$, y la carga total aplicada fue de $1N$.

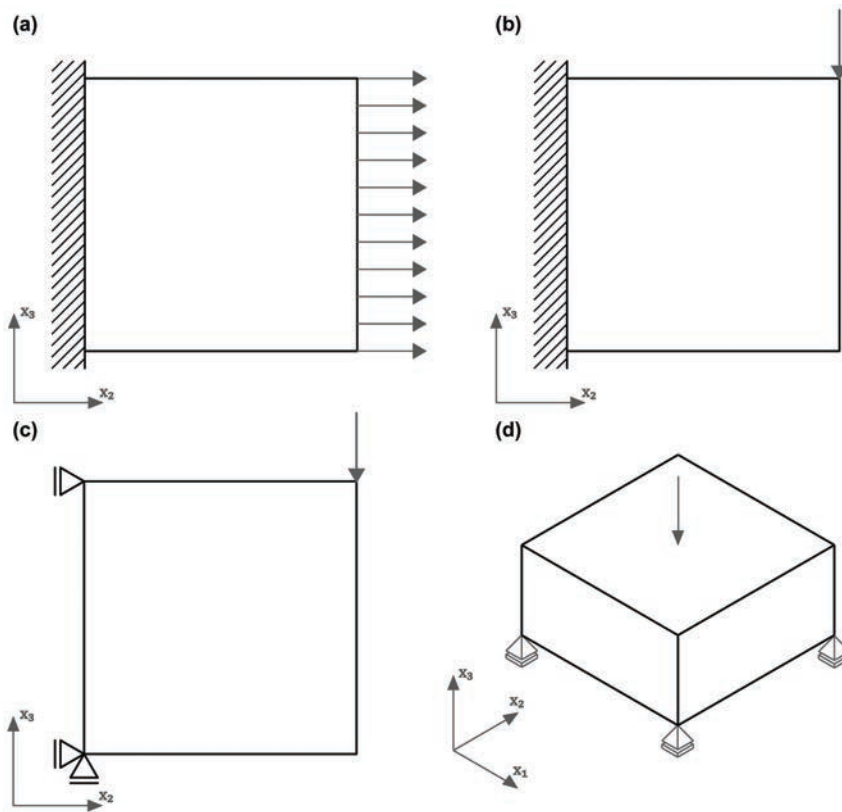


Figura F.1. Casos empleados para la comparación de los algoritmos de optimización.

Debido a que el problema (d) tiene un costo computacional alto, los algoritmos fueron comparados en primera instancia empleando los tres problemas restantes. Para cada uno de estos casos se construyeron dos modelos con diferente discretización, empleando mallas de $10 \times 10 \times 10$ y $20 \times 20 \times 20$ elementos. La densidad promedio fue restringida según la ecuación (6.48) con un $BV/TV^{max} = 0.5$. En todos los casos se estableció un tiempo máximo de 100 horas. En los casos en los que no se pudo establecer el tiempo máximo como un parámetro de entrada, la finalización se realizó de forma manual. Los criterios de parada para cada uno de los algoritmos se describen a continuación.

Conjunto Activo

MaxFunctionEvaluations: Máximo número de evaluaciones de la función objetivo permitidos (2×10^5).

MaxIterations: Máximo número de iteraciones permitido (1×10^5).

StepTolerance: Tolerancia sobre el cambio en los micro parámetros. En cada iteración se calcula la norma de los micro parámetros de manera global y se compara con la iteración anterior. Si la diferencia es menor que este valor el algoritmo termina (1×10^{-6}).

FunctionTolerance: Tolerancia sobre el valor de la función objetivo. Cuando la función objetivo toma un valor menor que esta tolerancia el programa termina (1×10^{-6}).

OptimalityTolerance: Tolerancia sobre la optimalidad de primer orden²¹⁷ (1×10^{-6}).

SQP

MaxFunctionEvaluations: Máximo número de evaluaciones de la función objetivo permitidos (2×10^5).

MaxIterations: Máximo número de iteraciones permitido (1×10^5).

StepTolerance: Tolerancia sobre el cambio en los micro parámetros. En cada iteración se calcula la norma de los micro parámetros de manera global y se compara con la iteración anterior. Si la diferencia es menor que este valor el algoritmo termina (1×10^{-6}).

OptimalityTolerance: Tolerancia sobre la optimalidad de primer orden²¹⁷ (1×10^{-6}).

Punto interior (Matlab)

HessianApproximation: Define como el resolutor calcula el Hessiano. Sus posibles valores son:

- bfgs: Calcula el Hessiano por una aproximación cuasi-Newton.
- lbfgs: Calcula el Hessiano por una aproximación cuasi-Newtoniana de gran escala y memoria limitada.

En este trabajo se utilizó la aproximación lbfgs.

MaxFunctionEvaluations: Máximo número de evaluaciones de la función objetivo permitidos (2×10^5).

MaxIterations: Máximo número de iteraciones permitido (1×10^5).

StepTolerance: Tolerancia sobre el cambio en los micro parámetros. En cada iteración se calcula la norma de los micro parámetros de manera global y se compara con la iteración anterior. Si la diferencia es menor que este valor el algoritmo termina (1×10^{-6}).

OptimalityTolerance: Tolerancia sobre la optimalidad de primer orden²¹⁷ (1×10^{-6}).

LDMMA

maxfeval: Máximo número de evaluaciones de la función objetivo permitidos (2×10^5).

maxiter: Máximo número de iteraciones permitido (1×10^5).

tolrfun: Tolerancia sobre el cambio en la función objetivo. Si la diferencia entre el valor de la función objetivo en la iteración actual respecto a la anterior es menor que este valor el algoritmo termina (1×10^{-7}).

tolafun: Tolerancia sobre el valor de la función objetivo. Cuando la función objetivo toma un valor menor que esta tolerancia el programa termina (1×10^{-7}).

IPOpt

tol: Determina la tolerancia para la convergencia del algoritmo. El algoritmo termina exitosamente si el error escalado es menor que este valor⁵³. Esto es ϵ_{tol} en la ecuación (6.31) (1×10^{-8}).

acceptable_tol: Si el algoritmo encuentra “acceptable_iter” iteraciones consecutivas que son consideradas aceptables, este terminará antes de que la tolerancia deseada “tol” sea alcanzada (1×10^{-6}).

acceptable_iter: Número de iteraciones aceptables para la finalización del algoritmo (15).

acceptable_obj_change_tol: Tolerancia sobre el cambio en la función objetivo. Si la diferencia entre el valor de la función objetivo en la iteración actual respecto a la anterior es menor que este valor, esta condición es satisfecha (1×10^{-6}).

max_iter: Ajusta el máximo número de iteraciones permitido (1×10^5).

La Figura F.2 muestra los resultados obtenidos con IPOpt para todos los modelos y la Tabla F.1 muestra la comparación de los algoritmos. Se puede ver que en todos los casos el algoritmo IPOpt obtuvo los mejores resultados cuando se observa el valor de la compliancia alcanzado. El algoritmo conjunto activo tiene un buen desempeño en cuanto a la relación entre el tiempo de cómputo y la compliancia obtenida en los modelos discretizados empleando 100 elementos, pero cuando se utilizan 400 elementos el algoritmo no alcanza los criterios de finalización dentro del tiempo máximo establecido. Algo similar ocurre con el algoritmo SQP. Esto se debe a que estos algoritmos no son de “gran escala”, es decir, necesitan crear matrices completas y usan algebra lineal densa. En consecuencia, cuando el problema a resolver es suficientemente grande, la cantidad de memoria utilizada es muy alta y el algebra lineal puede requerir un alto tiempo de cómputo. Por lo tanto, los algoritmos Conjunto Activo y SQP fueron descartados para su uso en este trabajo. El algoritmo LDMMA obtuvo malos resultados en los casos (b) y (c), e incluso en un modelo no logro alcanzar los criterios de parada en el tiempo establecido, por lo que este algoritmo también fue descartado. El algoritmo Punto Interior de Matlab no superó en ninguno de los casos el valor de compliancia logrado con IPOpt. Sin embargo, este algoritmo obtuvo resultados aceptables en todos los modelos y, para algunos casos, el tiempo requerido fue menor que el de IPOpt.

Por lo tanto, se procedió a continuación a realizar modelos para el caso (d) de la Figura F.1 comparando los algoritmos IPOpt y Punto Interior de Matlab. Para esto, haciendo uso de la simetría del problema, se construyeron modelos sobre la región mostrada en la Figura F.3 estableciendo las condiciones de contorno correspondientes. El problema fue discretizado utilizando una malla regular con elementos hexaédricos lineales, con una malla de $10 \times 10 \times 10$ elementos. Para cada algoritmo se realizaron dos modelos restringiendo la densidad promedio según la ecuación (6.48) con un $BV/TV^{max} = 0.3$ y $BV/TV^{max} = 0.5$. Los micro parámetros utilizados para cada uno de los algoritmos son

los mismos que se emplearon anteriormente. La Tabla F.2 muestra los resultados obtenidos. Se puede ver que cuando se utilizó un $BV/TV^{max} = 0.3$ el algoritmo Punto Interior de Matlab no logró alcanzar las condiciones de parada en el tiempo máximo establecido. Para $BV/TV^{max} = 0.5$ ambos algoritmos alcanzaron las condiciones de parada. Allí se puede observar que el IPOpt alcanzó un valor menor para la función objetivo. La Figura F.4 muestra los resultados obtenidos para el modelo con $BV/TV^{max} = 0.3$. A partir de estos análisis se optó por el uso del algoritmo IPOpt para este trabajo.

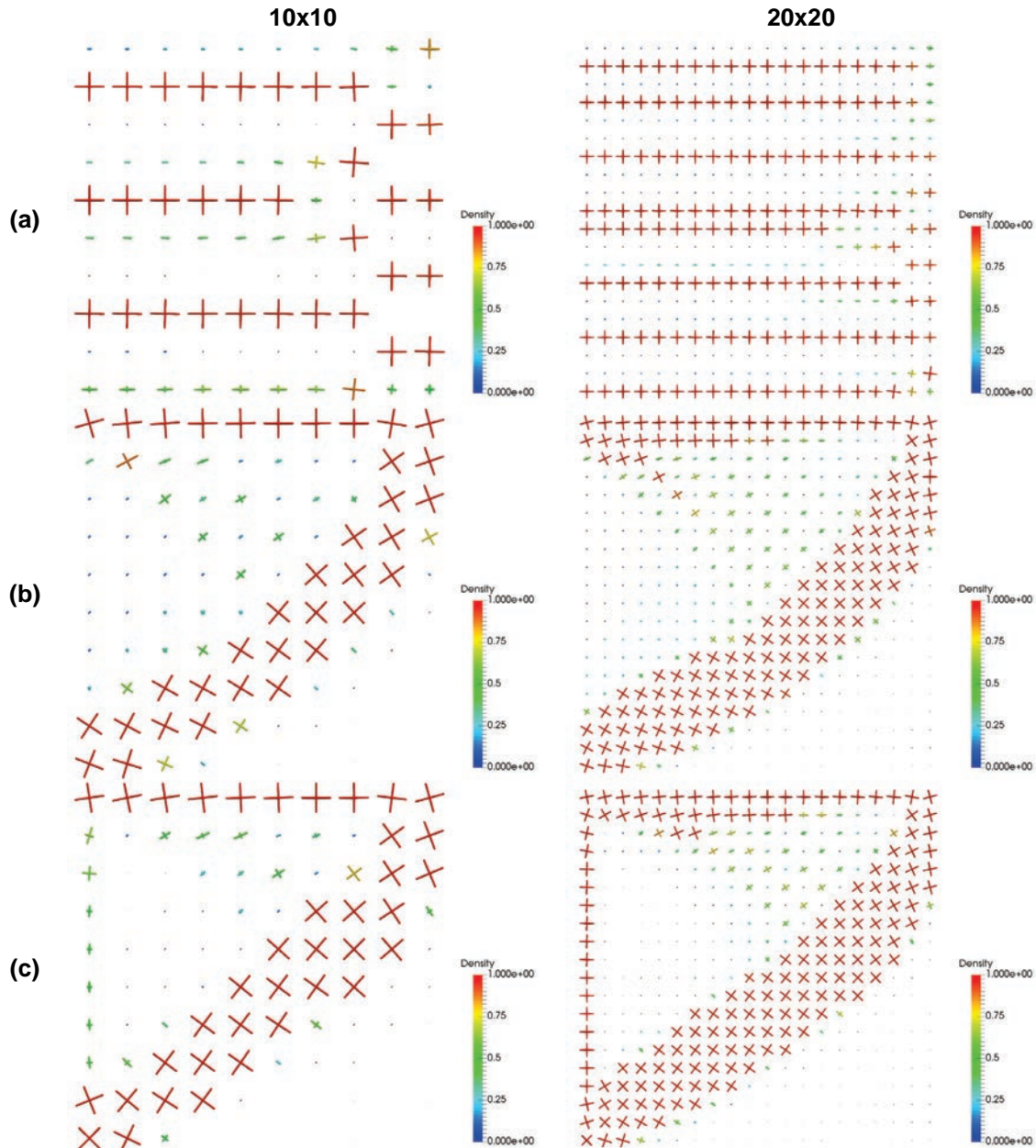


Figura F.2. Resultados obtenidos sobre los modelos (a), (b) y (c) de la Figura F.1 utilizando el algoritmo IPOpt. La leyenda de colores muestra la fracción volumétrica en cada uno de los puntos de muestreo. Las barras representan las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y el módulo de elasticidad en esas direcciones.

Caso	Cantidad de elementos	Algoritmo	Iteraciones	Tiempo (hh:mm:ss)	Compliancia (1/MPa)
(a)	10 × 10	Conjunto Activo	9	00:04:06	3.38×10^{-2}
		SQP	652	03:19:36	2.26×10^{-2}
		Punto Interior	79	00:16:50	2.02×10^{-2}
		LDMMA	49	00:08:19	2.71×10^{-2}
		IPOpt	381	01:30:03	1.99×10^{-2}
	20 × 20	Conjunto Activo	13	02:27:04	6.61×10^{-2}
		SQP	---	---	---
		Punto Interior	47	00:41:33	4.46×10^{-2}
		LDMMA	29	00:19:17	6.11×10^{-2}
		IPOpt	487	08:00:03	3.77×10^{-2}
(b)	10 × 10	Conjunto Activo	47	00:18:55	0.22
		SQP	1483	09:31:36	0.16
		Punto Interior	778	02:30:05	0.17
		LDMMA	780	20:03:31	7.80
		IPOpt	246	01:05:54	0.16
	20 × 20	Conjunto Activo	---	---	---
		SQP	932	97:58:37	0.38
		Punto Interior	188	02:37:38	0.52
		LDMMA	217	02:21:48	236
		IPOpt	468	06:51:41	0.35
(c)	10 × 10	Conjunto Activo	69	00:28:00	0.26
		SQP	2376	14:31:11	0.21
		Punto Interior	726	02:02:33	0.23
		LDMMA	---	---	---
		IPOpt	186	00:47:40	0.21
	20 × 20	Conjunto Activo	---	---	---
		SQP	---	---	---
		Punto Interior	697	09:17:28	0.58
		LDMMA	424	05:08:03	234
		IPOpt	319	05:21:07	0.49

Tabla F.1. Resultados obtenidos sobre los modelos (a), (b) y (c) de la Figura F.1 para diferentes algoritmos de optimización.

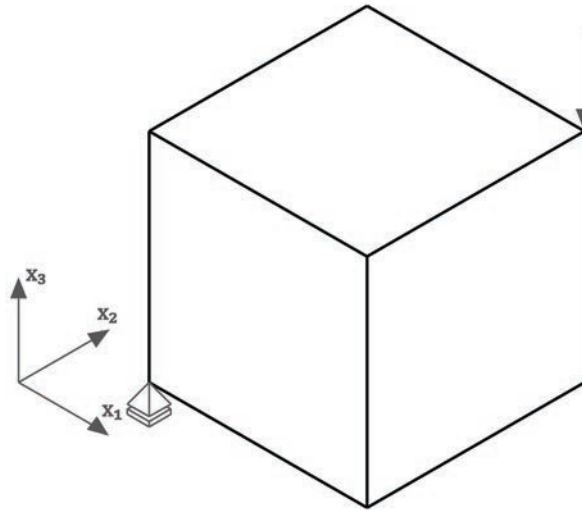


Figura F.3. Modelo utilizado para el caso (d) de la Figura F.1 teniendo en cuenta la simetría.

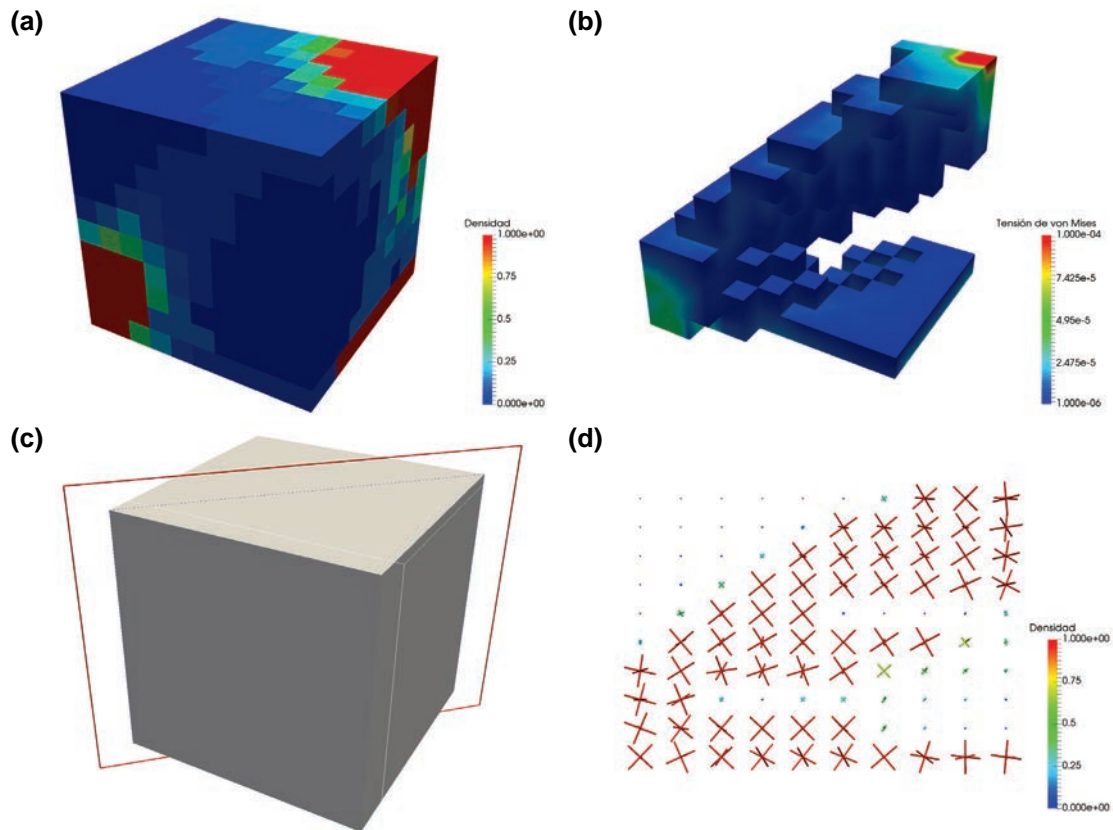


Figura F.4. Resultados obtenidos sobre el modelo (d) de la Figura F.1 utilizando el algoritmo IPOpt. En (a) se muestra la fracción volumétrica de las trabéculas contenidas en cada elemento. La figura (b) muestra la tensión de von Mises en los nodos de los elementos con una fracción volumétrica mayor a 0.99. En (d) se puede ver el corte por el plano mostrado en (c). Las barras están orientadas según las direcciones principales de las trabéculas artificiales obtenidas y su dimensión representa el módulo de elasticidad en esas direcciones.

BV/TV^{max}	Algoritmo	Iteraciones	Tiempo (hh:mm:ss)	Compliance (1/MPa)
0.3	Punto Interior	---	---	---
	IPOpt	843	63:13:38	5.23×10^{-2}
0.5	Punto Interior	463	23:08:08	5.05×10^{-2}
	IPOpt	652	29:33:35	3.69×10^{-2}

Tabla F.2. Resultados obtenidos sobre el modelo (d) de la Figura F.1 para los algoritmos Punto Interior y IPOpt para dos fracciones volumétricas distintas.

G RESULTADOS DE OPTIMIZACIÓN

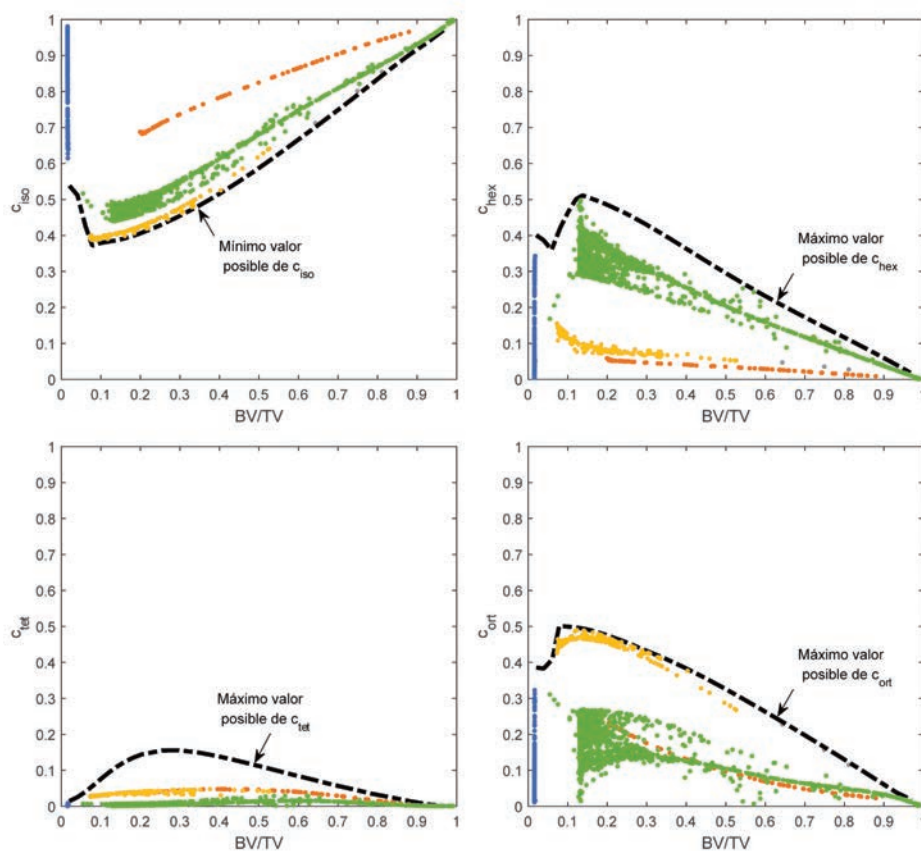


Figura G.1. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución no filtrada del ejemplo de la viga catilever.

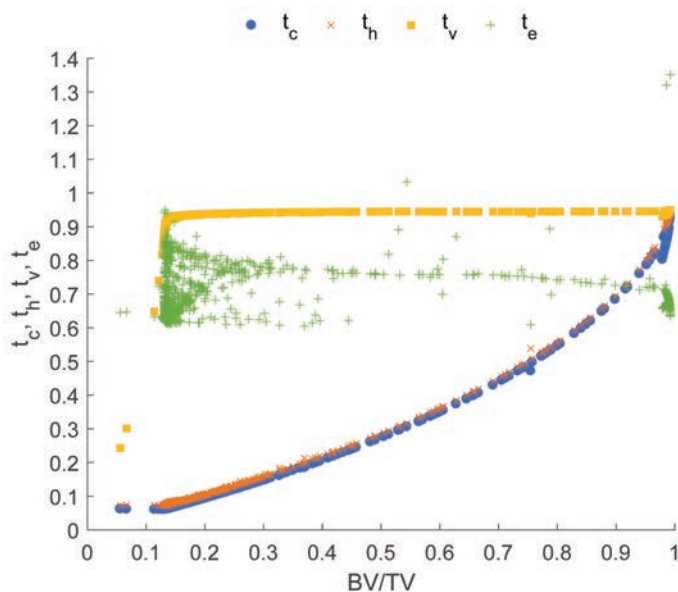


Figura G.2. Micro parámetros geométricos para las microestructuras a lo largo de la línea verde de la Figura G.1; solución sin filtro. Para mantener la figura clara no se muestran todos los resultados.

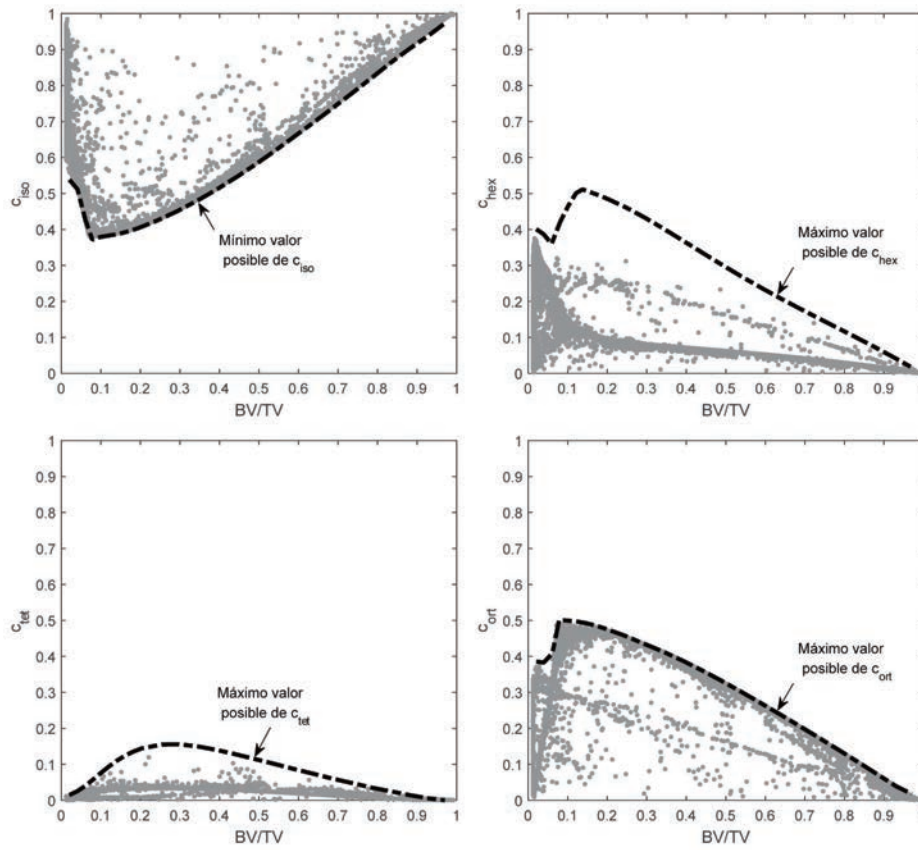


Figura G.3. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución filtrada del ejemplo de la viga cantilever.

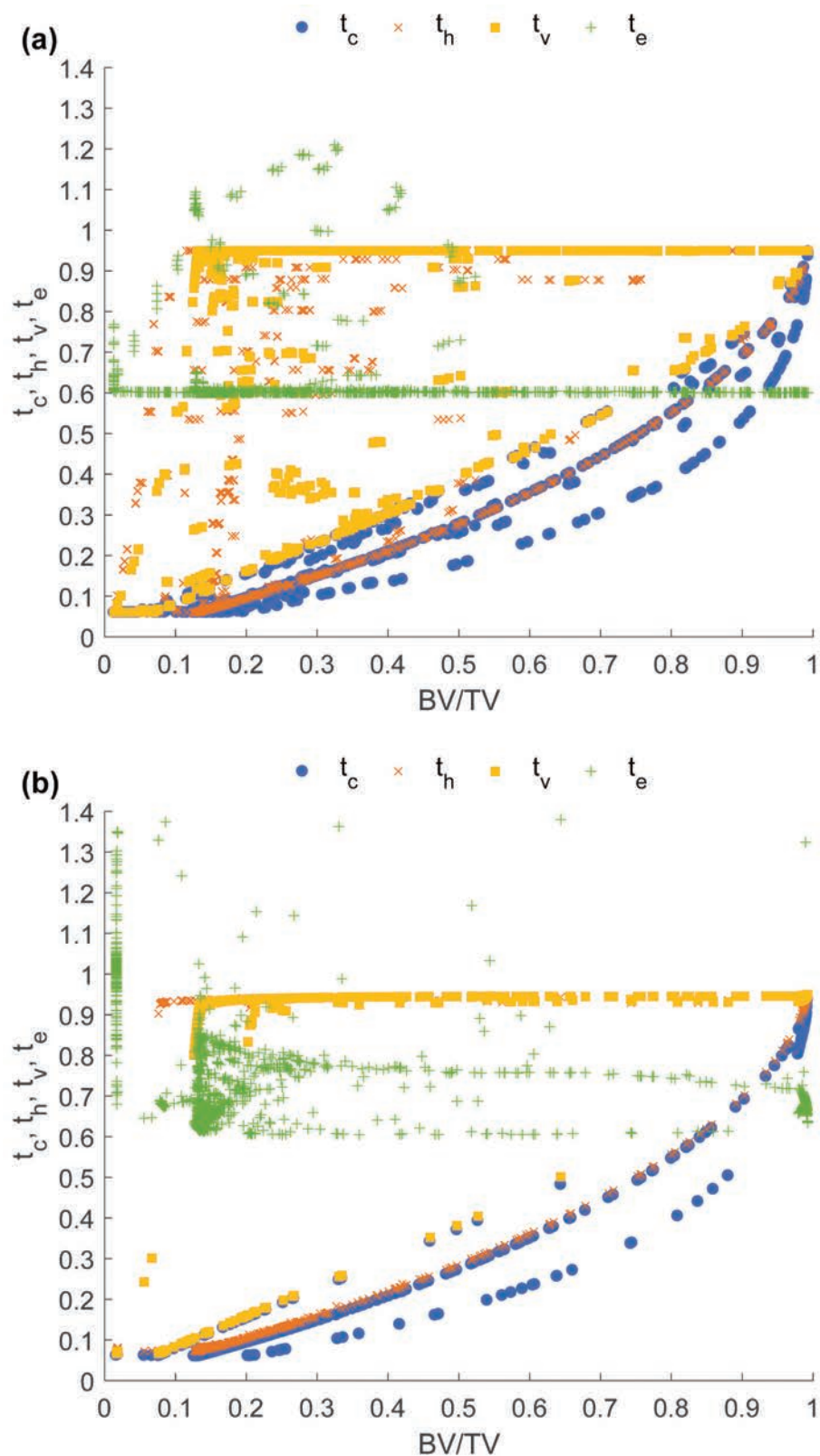


Figura G.4. Micro parámetros geométricos para todas las microestructuras de la (a) solución filtrada y (b) solución sin filtro de la viga cantiléver. Para mantener la figura clara no se muestran todos los

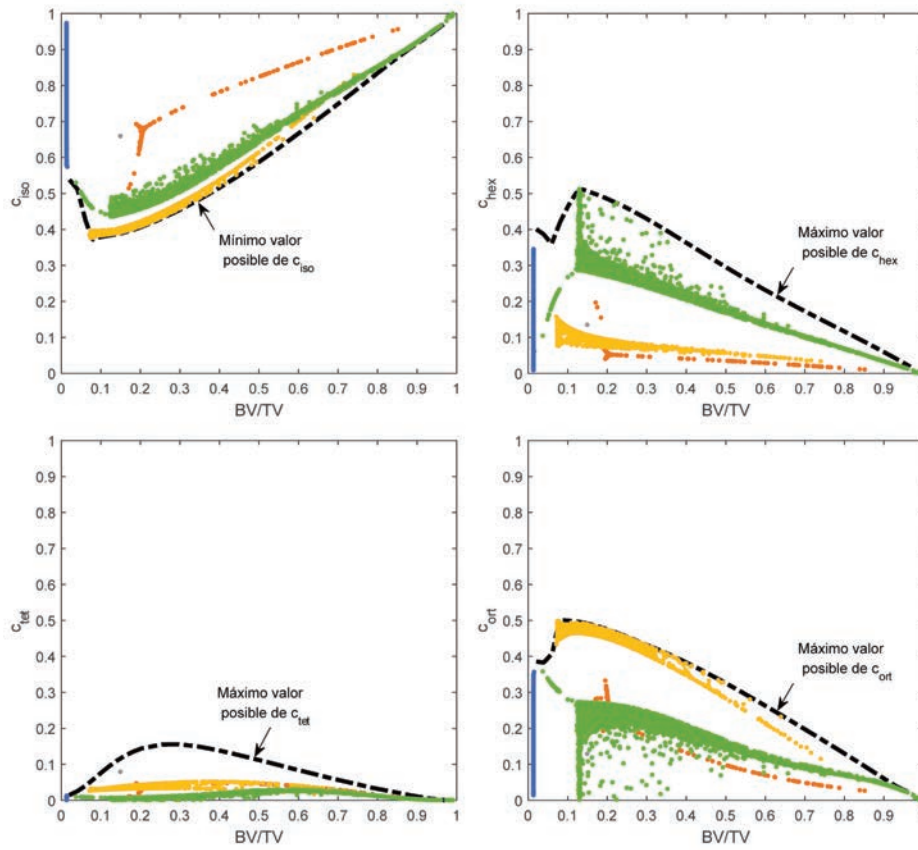


Figura G.5. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución no filtrada del ejemplo de la viga en L.

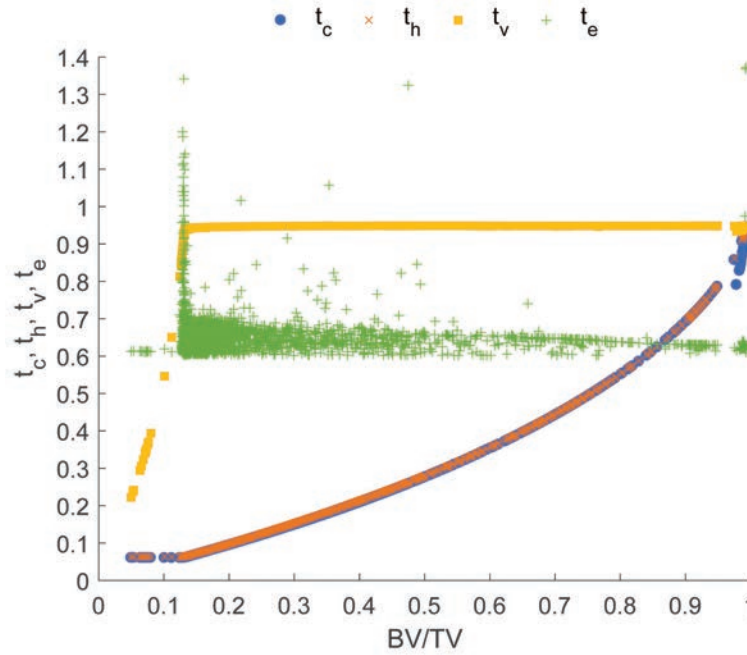


Figura G.6. Micro parámetros geométricos para las microestructuras a lo largo de la línea verde de la Figura G.6; solución sin filtro. Para mantener la figura clara no se muestran todos los resultados.

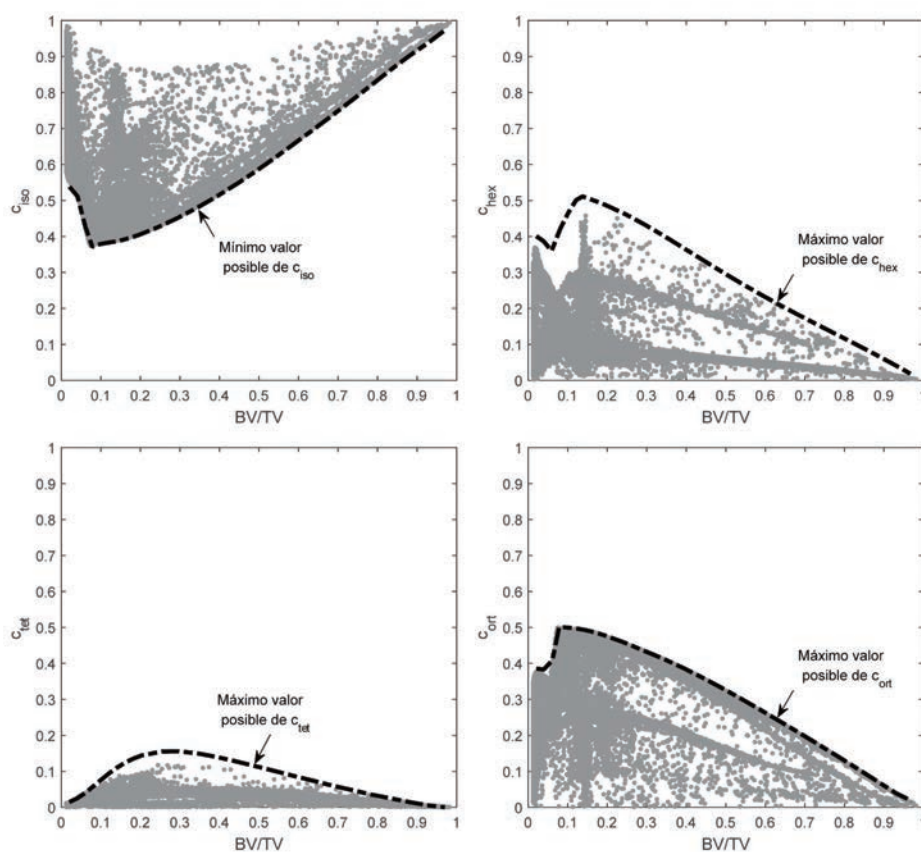


Figura G.7. Fracciones de las clases de simetría (ecuación (7.2)) en función de BV/TV en los puntos de muestreo para la solución filtrada del ejemplo de la viga en L.

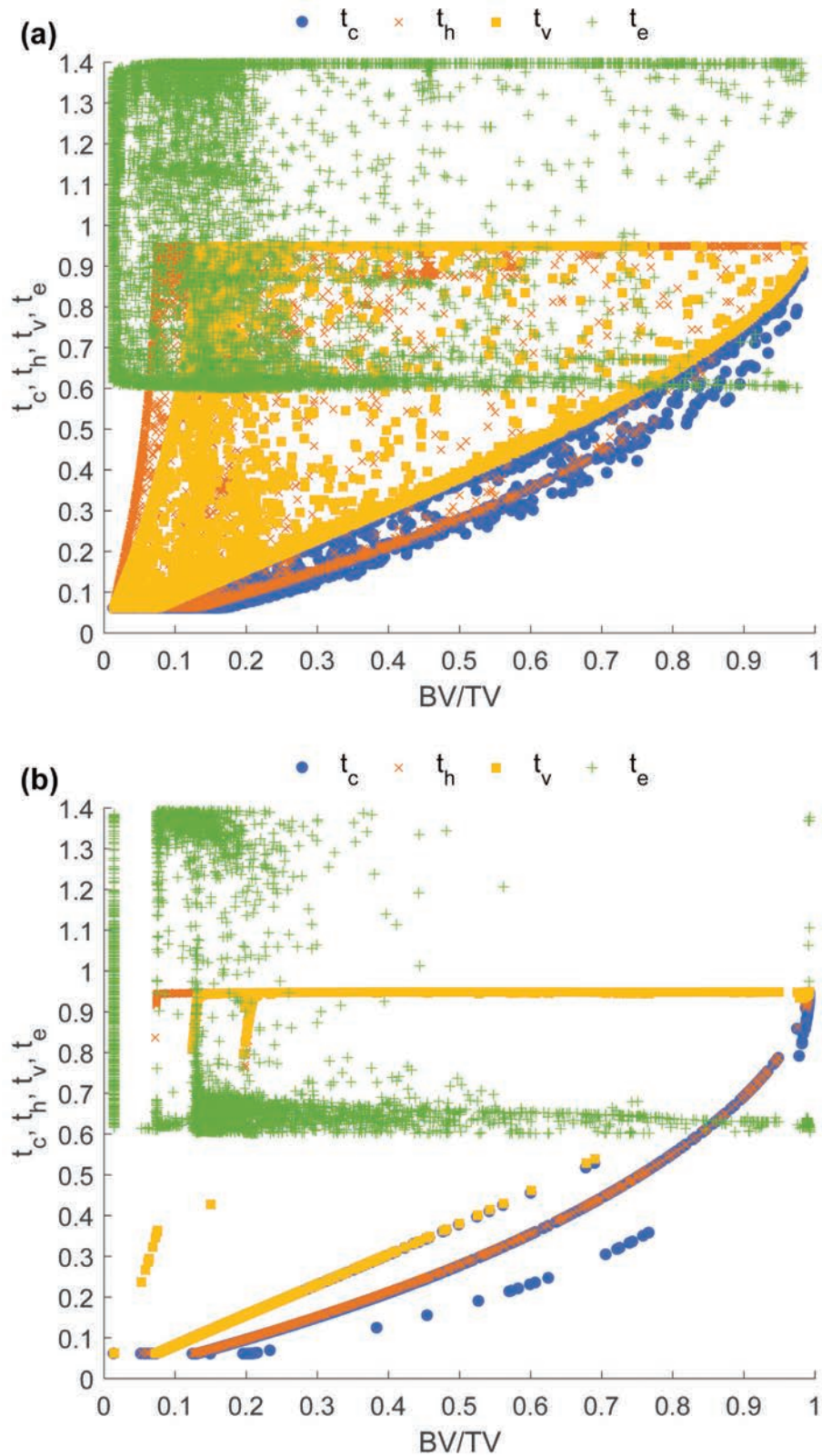


Figura G.8. Micro parámetros geométricos para todas las microestructuras de la (a) solución filtrada y (b) solución sin filtro de la viga en L. Para mantener la figura clara no se muestran todos los resultados.

H PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS

Publicaciones

Calculation of Cancellous Bone Elastic Properties with the Polarization-based FFT Iterative Scheme

Lucas Colabella, Ariel Ibarra Pino, Josefina Ballarre, Piotr Kowalczyk, Adrián Cisilino
Numerical Methods in Biomedical Engineering, 2017

Mimetization of the elastic properties of cancellous bone via a parameterized cellular material

Lucas Colabella, Adrián Cisilino, Guillaume Häiat, Piotr Kowalczyk
Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 2017

Processing of microCT implant-bone systems images using Fuzzy Mathematical Morphology

Agustina Bouchet, Lucas Colabella, Sheila Omar, Josefina Ballarre, Juan I. Pastore
Journal of Physics: Conference Series, Vol. 705, 2016

Presentaciones en congresos

Caracterización del Comportamiento Elástico del Hueso Trabecular Haciendo Uso de la Transformada Rápida de Fourier.

Lucas Colabella, Adrián P. Cisilino
XXI Congreso sobre Métodos Numéricos y sus Aplicaciones, Bariloche, Argentina, Septiembre 2014

Application of a Fast Fourier Transform Method to the Characterization of the Elastic Behavior of Trabecular Bone.

Lucas Colabella, Adrián P. Cisilino, Piotr Kowalczyk
1st Pan-American Congress on Computational Mechanics, Buenos Aires, Argentina, Abril 2015

Optimización multiescala de sólidos elásticos con microestructuras celulares bioinspiradas.

Lucas Colabella, Adrián P. Cisilino, Victor D. Fachinotti, Piotr Kowalczyk
XXIII Congreso de Métodos Numéricos y sus Aplicaciones, La Plata, Argentina, Noviembre 2017

Parameterized cellular material for the elastic mimetization of cancellous bone

Lucas Colabella, Adrián P. Cisilino, Guillaume Häiat, Piotr Kowalczyk
XXIII Congreso de Métodos Numéricos y sus Aplicaciones, La Plata, Argentina, Noviembre 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Wegst, U. G. K. & Ashby, M. F. The mechanical efficiency of natural materials. *Philos. Mag.* **84**, 2167–2181 (2004).
2. Meyers, M. A., Chen, P.-Y., Lin, A. Y.-M. & Seki, Y. Biological materials: Structure and mechanical properties. *Prog. Mater. Sci.* **53**, 1–206 (2008).
3. Gu, G. X., Takaffoli, M. & Buehler, M. J. Hierarchically Enhanced Impact Resistance of Bioinspired Composites. *Adv. Mater.* **29**, 1–7 (2017).
4. Grozdanic, L. 3D-printed pavilion is modeled on the microstructure of bones. *inhabitat* (2017). Available at: <https://inhabitat.com/prototypical-3d-printed-pavilion-uses-biomimicry-to-minimize-material-use/>. (Accessed: 1st January 2018)
5. Rathi, A. New bone-like material is lighter than water but as strong as steel. *Phys.org* (2014). Available at: <https://phys.org/news/2014-02-bone-like-material-lighter-strong-steel.html>. (Accessed: 1st January 2018)
6. Chu, J. Finding a new formula for concrete. *MIT News* (2016). Available at: <http://news.mit.edu/2016/finding-new-formula-for-concrete-0526>. (Accessed: 1st January 2018)
7. Hollister, S. J. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat. Mater.* **4**, 518–24 (2005).
8. Lane, N. E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **194**, S3–S11 (2006).
9. Blanchard, R. *et al.* Patient-specific fracture risk assessment of vertebrae: a multiscale approach coupling X-ray physics and continuum micromechanics. *Int. j. numer. method. biomed. eng.* **26**, n/a–n/a (2015).
10. van Rietbergen, B., Odgaard, A., Kabel, J. & Huiskes, R. Relationships between bone morphology and bone elastic properties can be accurately quantified using high-resolution computer reconstructions. *J. Orthop. Res.* **16**, 23–28 (1998).
11. Van Rietbergen, B., Odgaard, A., Kabel, J. & Huiskes, R. Direct mechanics assessment of elastic symmetries and properties of trabecular bone architecture. *J. Biomech.* **29**, 1653–1657 (1996).
12. Ulrich, D., van Rietbergen, B., Laib, A. & Rüegsegger, P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* **25**, 55–60 (1999).
13. Pistoia, W., van Rietbergen, B., Laib, A., Rüegsegger, P. & Rüegsegger, P. High-resolution three-dimensional-pQCT images can be an adequate basis for in-vivo microFE analysis of bone. *J. Biomech. Eng.* **123**, 176–183 (2001).
14. van Rietbergen, B. & Ito, K. A survey of micro-finite element analysis for clinical assessment of bone strength: the first decade. *J. Biomech.* **48**, 832–41 (2015).

15. Podshivalov, L., Fischer, A. & Bar-Yoseph, P. Z. 3D hierarchical geometric modeling and multiscale FE analysis as a base for individualized medical diagnosis of bone structure. *Bone* **48**, 693–703 (2011).
16. Podshivalov, L., Fischer, A. & Bar-Yoseph, P. Z. Multiscale FE method for analysis of bone micro-structures. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **4**, 888–899 (2011).
17. Rodriguez-Florez, N., Oyen, M. L. & Shefelbine, S. J. Age-related changes in mouse bone permeability. *J. Biomech.* **47**, 1110–1116 (2014).
18. Olesiak, S. E., Oyen, M. L. & Ferguson, V. L. Viscous Behavior in Berkovich Nanoindentation of Bone. in *Proceedings of the SEM Annual Conference* (2009).
19. Schwiedrzik, J. *et al.* Experimental validation of a nonlinear μ FE model based on cohesive-frictional plasticity for trabecular bone. *Int. j. numer. method. biomed. eng.* **32**, 807–827 (2016).
20. Gilbert, R. P., Guyenne, P. & Yvonne Ou, M. A quantitative ultrasound model of the bone with blood as the interstitial fluid. *Math. Comput. Model.* **55**, 2029–2039 (2012).
21. Widmer, R. P. & Ferguson, S. J. On the interrelationship of permeability and structural parameters of vertebral trabecular bone: a parametric computational study. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* **16**, 908–922 (2013).
22. Langton, C. M., Palmer, S. B. & Porter, R. W. The Measurement of Broadband Ultrasonic Attenuation in Cancellous Bone. *Eng. Med.* **13**, 89–91 (1984).
23. Fredfeldt, K.-E. Sound velocity in the middle phalanges of the human hand. *Acta Radiol. Diagn. (Stockh).* **27**, 95–6 (1986).
24. Hans, D. *et al.* Does Combining the Results from Multiple Bone Sites Measured by a New Quantitative Ultrasound Device Improve Discrimination of Hip Fracture? *J. Bone Miner. Res.* **14**, 644–651 (1999).
25. Otani, T. *et al.* Estimation of in vivo cancellous bone elasticity. *Jpn. J. Appl. Phys.* **48**, 0–5 (2009).
26. Foldes, A. J., Rimón, A., Keinan, D. D. & Popovtzer, M. M. Quantitative ultrasound of the tibia: A novel approach for assessment of bone status. *Bone* **17**, 363–367 (1995).
27. Barkmann, R. *et al.* In Vivo Measurements of Ultrasound Transmission Through the Human Proximal Femur. *Ultrasound Med. Biol.* **34**, 1186–1190 (2008).
28. Moulinec, H. & Suquet, P. A numerical method for computing the overall response of nonlinear composites with complex microstructure. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* **157**, 69–94 (1998).
29. Willot, F., Pellegrini, Y.-P., Idiart, M. I. & Castañeda, P. P. Effective-medium theory for infinite-contrast two-dimensionally periodic linear composites with strongly anisotropic matrix behavior: Dilute limit and crossover behavior. *Phys. Rev. B* **78**, 104111 (2008).
30. Anglin, B. S., Lebensohn, R. A. & Rollett, A. D. Validation of a numerical method based on Fast Fourier Transforms for heterogeneous thermoelastic materials by comparison with analytical solutions. *Comput. Mater. Sci.* **87**, 209–217 (2014).
31. Lebensohn, R. A. N-site modeling of a 3D viscoplastic polycrystal using Fast Fourier Transform. *Acta Mater.* **49**, 2723–2737 (2001).

32. Donegan, S. P. & Rollett, A. D. Simulation of residual stress and elastic energy density in thermal barrier coatings using fast Fourier transforms. *Acta Mater.* **96**, 212–228 (2015).
33. Ly, H. B., Monchiet, V. & Grande, D. Computation of permeability with Fast Fourier Transform from 3-D digital images of porous microstructures. *Int. J. Numer. Methods Heat Fluid Flow* **26**, 1328–1345 (2016).
34. Willot, F., Gillibert, L. & Jeulin, D. Microstructure-induced hotspots in the thermal and elastic responses of granular media. *Int. J. Solids Struct.* **50**, 1699–1709 (2013).
35. Willot, F. & Jeulin, D. Elastic and electrical behavior of some random multiscale highly-contrasted composites. *Int. J. Multiscale Comput. Eng.* **9**, 305–326 (2011).
36. Willot, F., Abdallah, B. & Pellegrini, Y.-P. Fourier-based schemes with modified Green operator for computing the electrical response of heterogeneous media with accurate local fields. *Int. J. Numer. Methods Eng.* **98**, 518–533 (2014).
37. Sixto-Camacho, L. M. *et al.* Asymptotic homogenization of periodic thermo-magneto-electro-elastic heterogeneous media. *Comput. Math. with Appl.* **66**, 2056–2074 (2013).
38. Azzimonti, D. F., Willot, F. & Jeulin, D. Optical properties of deposit models for paints: full-fields FFT computations and representative volume element. *J. Mod. Opt.* **60**, 519–528 (2013).
39. Stauber, M. & Müller, R. Volumetric spatial decomposition of trabecular bone into rods and plates - A new method for local bone morphometry. *Bone* **38**, 475–484 (2006).
40. Stauber, M. & Müller, R. Age-related changes in trabecular bone microstructures: global and local morphometry. *Osteoporos. Int.* **17**, 616–626 (2006).
41. Kowalczyk, P. Orthotropic properties of cancellous bone modelled as parameterized cellular material. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* **9**, 135–147 (2006).
42. Dagan, D., Be'ery, M. & Gefen, A. Single-trabecula building block for large-scale finite element models of cancellous bone. *Med. Biol. Eng. Comput.* **42**, 549–556 (2004).
43. Be'ery-Lipperman, M. & Gefen, A. Contribution of muscular weakness to osteoporosis: Computational and animal models. *Clin. Biomech.* **20**, 984–997 (2005).
44. Kowalczyk, P. Simulation of orthotropic microstructure remodelling of cancellous bone. *J. Biomech.* **43**, 563–569 (2010).
45. Goda, I., Assidi, M. & Ganghoffer, J. F. A 3D elastic micropolar model of vertebral trabecular bone from lattice homogenization of the bone microstructure. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **13**, 53–83 (2014).
46. Goda, I. & Ganghoffer, J. F. Identification of couple-stress moduli of vertebral trabecular bone based on the 3D internal architectures. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **51**, 99–118 (2015).
47. Goda, I. & Ganghoffer, J. F. 3D plastic collapse and brittle fracture surface models of trabecular bone from asymptotic homogenization method. *Int. J. Eng. Sci.* **87**, 58–82 (2015).

48. McDowell, D. & Story, T. New directions in materials design science and engineering. in *Workshop Sponsored by the U.S. National Science Foundation* (1998).
49. Rodrigues, H., Guedes, J. M. & Bendsoe, M. P. Hierarchical optimization of material and structure. *Struct. Multidiscip. Optim.* **24**, 1–10 (2002).
50. Bendsøe, M. P. & Sigmund, O. *Topology Optimization*. (Springer Berlin Heidelberg, 2004). doi:10.1007/978-3-662-05086-6
51. Bose, S., Vahabzadeh, S. & Bandyopadhyay, A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Mater. Today* **16**, 496–504 (2013).
52. Wang, X. *et al.* Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. *Biomaterials* **83**, 127–141 (2016).
53. Wächter, A. & Biegler, L. T. *IPOPT: On the implementation of an interior-point filter line-search algorithm for large-scale nonlinear programming*. *Mathematical Programming* **106**, (2006).
54. An, Y. H. & Draughn, R. A. *Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface*. (CRC Press, 1999).
55. Katz, J. L. & Meunier, A. The elastic anisotropy of bone. *J. Biomech.* **20**, 1063–1070 (1987).
56. Barkaoui, A., Chamekh, A., Merzouki, T., Hambli, R. & Mkaddem, A. Multiscale approach including microfibril scale to assess elastic constants of cortical bone based on neural network computation and homogenization method. *Int. j. numer. method. biomed. eng.* **30**, 318–338 (2014).
57. Rho, J. Y., Kuhn-Spearing, L. & Zioupos, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med. Eng. Phys.* **20**, 92–102 (1998).
58. Cowin, S. C. *Bone Mechanics Handbook*. (CRC Press, 2001).
59. Novitskaya, E. *et al.* Recent advances on the measurement and calculation of the elastic moduli of cortical and trabecular bone: A review. *Theor. Appl. Mech.* **38**, 209–297 (2011).
60. Fantner, G. E. *et al.* Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture. *Nat. Mater.* **4**, 612–616 (2005).
61. Chen, P. Y., Toroian, D., Price, P. A. & McKittrick, J. Minerals form a continuum phase in mature cancellous bone. *Calcif. Tissue Int.* **88**, 351–361 (2011).
62. Stock, S. R. *MicroComputed Tomography: Methodology and Applications*. (CRC Press, 2008).
63. Nolan, P. M. *et al.* Mutagenesis Programme for Gene Function Studies in the Mouse. *Hum. Genet.* **25**, 440–443 (2000).
64. Waarsing, J. H. *et al.* Detecting and tracking local changes in the tibiae of individual rats: A novel method to analyse longitudinal in vivo micro-CT data. *Bone* **34**, 163–169 (2004).
65. Oest, M. E., Dupont, K. M., Kong, H.-J., Mooney, D. J. & Guldberg, R. E. Quantitative assessment of scaffold and growth factor-mediated repair of critically sized bone defects. *J. Orthop. Res.* **25**, 941–950 (2007).

66. Postnov, A. A., Vinogradov, A. V, Van Dyck, D., Saveliev, S. V & De Clerck, N. M. Quantitative analysis of bone mineral content by x-ray microtomography. *Physiol Meas* **24**, 165–178 (2003).
67. Odgaard, A. Three-dimensional methods for quantification of cancellous bone architecture. *Bone* **20**, 315–328 (1997).
68. Schneider, P. *et al.* Ultrastructural properties in cortical bone vary greatly in two inbred strains of mice as assessed by synchrotron light based micro- and nano-CT. *J. Bone Miner. Res.* **22**, 1557–1570 (2007).
69. Basillais, A. *et al.* Three-dimensional characterization of cortical bone microstructure by microcomputed tomography: Validation with ultrasonic and microscopic measurements. *J. Orthop. Sci.* **12**, 141–148 (2007).
70. Doube, M. *et al.* BoneJ: Free and extensible bone image analysis in ImageJ. *Bone* **47**, 1076–1079 (2010).
71. Ciarelli, M. J., Goldstein, S. A., Kuhn, J. L., Cody, D. D. & Brown, M. B. Evaluation of orthogonal mechanical properties and density of human trabecular bone from the major metaphyseal regions with materials testing and computed tomography. *J. Orthop. Res.* **9**, 674–682 (1991).
72. Hodgskinson, R. & Currey, J. D. Separate effects of osteoporosis and density on the strength and stiffness of human cancellous bone. *Clin. Biomech.* **8**, 262–268 (1993).
73. Goldstein, S. A., Wilson, D. L., Sonstegard, D. A. & Matthews, L. S. The mechanical properties of human tibial trabecular bone as a function of metaphyseal location. *J. Biomech.* **16**, 965–969 (1983).
74. Brown, T. D. & Ferguson, A. B. Mechanical property distributions in the cancellous bone of the human proximal femur. *Acta Orthop.* **51**, 429–437 (1980).
75. Renders, G. A. P., Mulder, L., Langenbach, G. E. J., van Ruijven, L. J. & van Eijden, T. M. G. J. Biomechanical effect of mineral heterogeneity in trabecular bone. *J. Biomech.* **41**, 2793–2798 (2008).
76. Mosekilde, L., Mosekilde, L. & Danielsen, C. C. Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. *Bone* **8**, 79–85 (1987).
77. Galante, J., Rostoker, W. & Ray, R. D. Physical properties of trabecular bone. *Calcif. Tissue Res.* **5**, 236–246 (1970).
78. Keaveny, T. M., Pinilla, T. P., Crawford, R. P., Kopperdahl, D. L. & Lou, A. Systematic and random errors in compression testing of trabecular bone. *J. Orthop. Res.* **15**, 101–110 (1997).
79. Linde, F., Hvid, I. & Madsen, F. The effect of specimen geometry on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens. *J. Biomech.* **25**, 359–368 (1992).
80. Jacobs, C. *et al.* The impact of boundary conditions and mesh size on the accuracy of cancellous bone tissue modulus determination using large-scale finite-element modeling. *J. Biomech.* **32**, 1159–1164 (1999).
81. Cowin, S. C. The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. *Mechanics of Materials* **4**, 137–147 (1985).
82. Zysset, P. K. & Curnier, A. An alternative model for anisotropic elasticity based on

- p fabric tensors.
- Mech. Mater.*
- 21**
- , 243–250 (1995).
83. Shi, X., Wang, X. & Niebur, G. L. Effects of loading orientation on the morphology of the predicted yielded regions in trabecular bone. *Ann. Biomed. Eng.* **37**, 354–362 (2009).
 84. Öhman, C. *et al.* Mechanical testing of cancellous bone from the femoral head: Experimental errors due to off-axis measurements. *J. Biomech.* **40**, 2426–2433 (2007).
 85. Morgan, E. F. & Keaveny, T. M. Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site. *J. Biomech.* **34**, 569–577 (2001).
 86. Morgan, E. F., Bayraktar, H. H. & Keaveny, T. M. Trabecular bone modulus-density relationships depend on anatomic site. *J. Biomech.* **36**, 897–904 (2003).
 87. Nazarian, A., Muller, J., Zurakowski, D., Müller, R. & Snyder, B. D. Densitometric, morphometric and mechanical distributions in the human proximal femur. *J. Biomech.* **40**, 2573–2579 (2007).
 88. Fritsch, A. & Hellmich, C. ‘Universal’ microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: Micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. *J. Theor. Biol.* **244**, 597–620 (2007).
 89. Parkinson, I. H. & Fazzalari, N. L. Characterisation of Trabecular Bone Structure. in *Skeletal Aging and Osteoporosis: Biomechanics and Mechanobiology* (ed. Silva, M. J.) 31–51 (Springer Berlin Heidelberg, 2013). doi:10.1007/8415_2011_113
 90. Harrison, N. M. & McHugh, P. E. Comparison of trabecular bone behavior in core and whole bone samples using high-resolution modeling of a vertebral body. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **9**, 469–480 (2010).
 91. Ün, K., Bevil, G. & Keaveny, T. M. The effects of side-artifacts on the elastic modulus of trabecular bone. *J. Biomech.* **39**, 1955–1963 (2006).
 92. Wolff, J. *The Law of Bone Remodelling*. (Springer Berlin Heidelberg, 1986). doi:10.1007/978-3-642-71031-5
 93. Carter, D. R. & Hayes, W. C. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. *J. Bone Joint Surg. Am.* **59**, 954–62 (1977).
 94. Keaveny, T. M., Guo, X. E., Wachtel, E. F., McMahon, T. A. & Hayes, W. C. Trabecular bone exhibits fully linear elastic behavior and yields at low strains. *J. Biomech.* **27**, (1994).
 95. Yang, G. *et al.* The anisotropic Hooke’s law for cancellous bone and wood. *J. Elast.* **53**, 125–46 (1998).
 96. Ashman, R. B., Rho, J. Y. & Turner, C. H. Anatomical variation of orthotropic elastic moduli of the proximal human tibia. *J. Biomech.* **22**, 895–900 (1989).
 97. Røhl, L., Larsen, E., Linde, F., Odgaard, A. & Jørgensen, J. Tensile and compressive properties of cancellous bone. *J. Biomech.* **24**, 1143–1149 (1991).
 98. Linde, F., Hvid, I. & Jensen, N. C. Material properties of cancellous bone in repetitive axial loading. *Eng. Med.* **14**, 173–177 (1985).
 99. Linde, F. & Hvid, I. Stiffness behaviour of trabecular bone specimens. *J. Biomech.* **20**, 83–89 (1987).
 100. Haïat, G. *et al.* Relationship between ultrasonic parameters and apparent trabecular

- bone elastic modulus: a numerical approach. *J. Biomech.* **42**, 2033–9 (2009).
101. Turner, C. H., Cowin, S. C., Rho, J. Y., Ashman, R. B. & Rice, J. C. The fabric dependence of the orthotropic elastic constants of cancellous bone. *J. Biomech.* **23**, 549–561 (1990).
 102. Kowalczyk, P. Elastic properties of cancellous bone derived from finite element models of parameterized microstructure cells. *J. Biomech.* **36**, 961–972 (2003).
 103. Helgason, B. *et al.* Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review. *Clin. Biomech.* **23**, 135–146 (2008).
 104. Oftadeh, R., Perez-Viloria, M., Villa-Camacho, J. C., Vaziri, A. & Nazarian, A. Biomechanics and Mechanobiology of Trabecular Bone: A Review. *J. Biomech. Eng.* **137**, 10802 (2015).
 105. van Rietbergen, B., Müller, R., Ulrich, D., Rüegsegger, P. & Huiskes, R. Tissue stresses and strain in trabeculae of a canine proximal femur can be quantified from computer reconstructions. *J. Biomech.* **32**, 165–173 (1999).
 106. Gross, T., Pahr, D. H. & Zysset, P. K. Morphology–elasticity relationships using decreasing fabric information of human trabecular bone from three major anatomical locations. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **12**, 793–800 (2013).
 107. Maquer, G., Musy, S. N., Wandel, J., Gross, T. & Zysset, P. K. Bone Volume Fraction and Fabric Anisotropy Are Better Determinants of Trabecular Bone Stiffness Than Other Morphological Variables. *J. Bone Miner. Res.* **30**, 1000–1008 (2015).
 108. Kabel, J., van Rietbergen, B., Odgaard, A. & Huiskes, R. Constitutive relationships of fabric, density, and elastic properties in cancellous bone architecture. *Bone* **25**, 481–486 (1999).
 109. Kabel, J., Odgaard, A., van Rietbergen, B. & Huiskes, R. Connectivity and the elastic properties of cancellous bone. *Bone* **24**, 115–120 (1999).
 110. Brennan, O., Kennedy, O. D., Lee, T. C., Rackard, S. M. & O'Brien, F. J. Biomechanical properties across trabeculae from the proximal femur of normal and ovariectomised sheep. *J. Biomech.* **42**, 498–503 (2009).
 111. Oliver, W. C. & Pharr, G. M. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *Journal of Materials Research* **7**, 1564–1583 (1992).
 112. Langer, R. & Vacanti, J. P. Tissue engineering. *Science (80-.)*. **260**, (1993).
 113. Kneser, U. *et al.* Tissue engineering of bone. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* **11**, (2002).
 114. Salgado, A. J., Coutinho, O. P. & Reis, R. L. Bone tissue engineering: State of the art and future trends. *Macromol. Biosci.* **4**, (2004).
 115. Laurencin, C. T., Ambrosio, A. M. A., Borden, M. D. & Cooper Jr., J. A. *Tissue engineering: Orthopedic applications. Annual Review of Biomedical Engineering* (1999).
 116. Hutmacher, D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* **21**, (2000).
 117. Agrawal, C. M. & Ray, R. B. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal

- tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res.* **55**, (2001).
118. Leong, K. F., Cheah, C. M. & Chua, C. K. Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs. *Biomaterials* **24**, (2003).
 119. Bose, S., Roy, M. & Bandyopadhyay, A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol.* **30**, 546–554 (2012).
 120. Williams, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* **29**, 2941–2953 (2008).
 121. Olszta, M. J. *et al.* Bone structure and formation: A new perspective. *Mater. Sci. Eng. R Reports* **58**, 77–116 (2007).
 122. Rouwkema, J., Rivron, N. C. & van Blitterswijk, C. A. Vascularization in tissue engineering. *Trends Biotechnol.* **26**, 434–441 (2008).
 123. Murphy, C. M., Haugh, M. G. & O'Brien, F. J. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* **31**, 461–466 (2010).
 124. Woodard, J. R. *et al.* The mechanical properties and osteoconductivity of hydroxyapatite bone scaffolds with multi-scale porosity. *Biomaterials* **28**, 45–54 (2007).
 125. Rezwan, K., Chen, Q. Z. Z., Blaker, J. J. J. & Boccaccini, A. R. A. R. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* **27**, 3413–3431 (2006).
 126. Lichte, P., Pape, H. C., Pufe, T., Kobbe, P. & Fischer, H. Scaffolds for bone healing: Concepts, materials and evidence. *Injury* **42**, 569–573 (2011).
 127. Hollister, S. J., Levy, R. a, Chu, T. M., Halloran, J. W. & Feinberg, S. E. An image-based approach for designing and manufacturing craniofacial scaffolds. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **29**, 67–71 (2000).
 128. Hollister, S. J., Maddox, R. D. & Taboas, J. M. Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints. *Biomaterials* **23**, 4095–4103 (2002).
 129. Lin, C. Y., Kikuchi, N. & Hollister, S. J. A novel method for biomaterial scaffold internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity. *J. Biomech.* **37**, 623–636 (2004).
 130. Sun, W., Darling, A., Starly, B. & Nam, J. Computer-aided tissue engineering: overview, scope and challenges. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **39**, 29–47 (2004).
 131. Sun, W., Starly, B., Darling, A. & Gomez, C. Computer-aided tissue engineering: application to biomimetic modelling and design of tissue scaffolds. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **39**, 49 (2004).
 132. Fang, Z., Starly, B. & Sun, W. Computer-aided characterization for effective mechanical properties of porous tissue scaffolds. *CAD Comput. Aided Des.* **37**, 65–72 (2005).
 133. Cheah, C. C.-M., Chua, C.-K. C., Leong, K.-F. K., Cheong, C.-H. C.-H. & Naing, M.-W. M.-W. Automatic Algorithm for Generating Complex Polyhedral Scaffold Structures for Tissue Engineering. *Tissue Eng.* **10**, 595–610 (2004).

134. Van Cleynenbreugel, T., Van Oosterwyck, H., Vander Sloten, J. & Schrooten, J. Trabecular bone scaffolding using a biomimetic approach. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **13**, 1245–1249 (2002).
135. Yang, S., Leong, K.-F., Du, Z. & Chua, C.-K. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part II. Rapid prototyping techniques. *Tissue Eng.* **8**, 1–11 (2002).
136. Sigmund, O. Materials with prescribed constitutive parameters: An inverse homogenization problem. *Int. J. Solids Struct.* **31**, 2313–2329 (1994).
137. Lin, C.-Y., Hsiao, C.-C., Chen, P.-Q. & Hollister, S. J. Interbody fusion cage design using integrated global layout and local microstructure topology optimization. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **29**, 1747–54 (2004).
138. Mikos, A. G. *et al.* Preparation and characterization of poly(l-lactic acid) foams. *Polymer (Guildf)*. **35**, (1994).
139. Mooney, D. J., Baldwin, D. F., Suh, N. P., Vacanti, J. P. & Langer, R. Novel approach to fabricate porous sponges of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials* **17**, (1996).
140. Freed, L. E. *et al.* Biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering. *Bio/Technology* **12**, (1994).
141. Io, H., Ponticiello, M. S. & Leong, K. W. Fabrication of Controlled Release Biodegradable Foams by Phase Separation. *Tissue Eng.* **1**, (1995).
142. Thomson, R. C., Yaszemski, M. J., Powers, J. M. & Mikos, A. G. Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **7**, (1995).
143. Whang, K., Thomas, C. H., Healy, K. E. & Nuber, G. A novel method to fabricate bioabsorbable scaffolds. *Polymer (Guildf)*. **36**, (1995).
144. Hsu, Y.-Y. *et al.* Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of in vitro controlled release of isoniazid from compressed foam matrices. *J. Biomed. Mater. Res.* **35**, (1997).
145. Kim, B.-S. & Mooney, D. J. Engineering smooth muscle tissue with a predefined structure. *J. Biomed. Mater. Res.* **41**, (1998).
146. Ho, M.-H. *et al.* Preparation of porous scaffolds by using freeze-extraction and freeze-gelation methods. *Biomaterials* **25**, (2004).
147. Murphy, W. L., Dennis, R. G., Kileny, J. L. & Mooney, D. J. Salt fusion: An approach to improve pore interconnectivity within tissue engineering scaffolds. *Tissue Eng.* **8**, (2002).
148. Chen, V. J. & Ma, P. X. Nano-fibrous poly(L-lactic acid) scaffolds with interconnected spherical macropores. *Biomaterials* **25**, (2004).
149. Gross, K. A. & Rodríguez-Lorenzo, L. M. Biodegradable composite scaffolds with an interconnected spherical network for bone tissue engineering. *Biomaterials* **25**, (2004).
150. Cao, H. & Kuboyama, N. A biodegradable porous composite scaffold of PGA/β-TCP for bone tissue engineering. *Bone* **46**, (2010).
151. Sultana, N. & Wang, M. Fabrication of HA/PHBV composite scaffolds through the emulsion freezing/freeze-drying process and characterisation of the scaffolds. *J.*

- Mater. Sci. Mater. Med.* **19**, (2008).
152. Yang, S., Leong, K.-F., Du, Z. & Chua, C.-K. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Eng.* **7**, (2001).
 153. Bose, S., Suguira, S. & Bandyopadhyay, A. Processing of controlled porosity ceramic structures via fused deposition. *Scr. Mater.* **41**, 1009–1014 (1999).
 154. Bose, S., Darsell, J., Kintner, M., Hosick, H. L. & Bandyopadhyay, A. Pore size and pore volume effects on alumina and TCP ceramic scaffolds. *Mater. Sci. Eng. C* **23**, (2003).
 155. Gibson, I., Rosen, D. W. & Stucker, B. *Additive manufacturing technologies: Rapid prototyping to direct digital manufacturing. Additive Manufacturing Technologies: Rapid Prototyping to Direct Digital Manufacturing* (2010). doi:10.1007/978-1-4419-1120-9
 156. Darsell, J., Bose, S., Hosick, H. L. H. L. & Bandyopadhyay, A. From CT scan to ceramic bone graft. *J. Am. Ceram. Soc.* **86**, 1076–1080 (2003).
 157. Bose, S. *et al.* Processing and characterization of porous alumina scaffolds. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **13**, (2002).
 158. Guo, X.-D. E., McMahon, T. A., Keaveny, T. M., Hayes, W. C. & Gibson, L. J. Finite element modeling of damage accumulation in trabecular bone under cyclic loading. *J. Biomech.* **27**, 145–155 (1994).
 159. Ebinger, T., Diebels, S. & Steeb, H. Numerical homogenization techniques applied to growth and remodelling phenomena. *Comput. Mech.* **39**, 815–830 (2007).
 160. Eyre, D. J. & Milton, G. W. A fast numerical scheme for computing the response of composites using grid refinement. *The European Physical Journal Applied Physics* **6**, 41–47 (1999).
 161. Michel, J.-C., Moulinec, H. & Suquet, P. A computational method based on augmented Lagrangians and fast Fourier transforms for composites with high contrast. *C. Comput. Model. Eng. Sci.* **1**, 79–88 (2000).
 162. Monchiet, V. & Bonnet, G. A polarization-based FFT iterative scheme for computing the effective properties of elastic composites with arbitrary contrast. *Int. J. Numer. Methods Eng.* **89**, 1419–1436 (2012).
 163. Moulinec, H. & Silva, F. Comparison of three accelerated FFT-based schemes for computing the mechanical response of composite materials. *Int. J. Numer. Methods Eng.* **97**, 960–985 (2014).
 164. Bilger, N. *et al.* Effect of a nonuniform distribution of voids on the plastic response of voided materials: a computational and statistical analysis. *Int. J. Solids Struct.* **42**, 517–538 (2005).
 165. Hollister, S. J. & Kikuchi, N. A comparison of homogenization and standard mechanics analyses for periodic porous composites. *Comput. Mech.* **10**, 73–95 (1992).
 166. Kabel, J., Van Rietbergen, B., Dalstra, M., Odgaard, A. & Huiskes, R. The role of an effective isotropic tissue modulus in the elastic properties of cancellous bone. *J. Biomech.* **32**, 673–680 (1999).
 167. Terada, K., Hori, M., Kyoya, T. & Kikuchi, N. Simulation of the multi-scale convergence in computational homogenization approaches. *Int. J. Solids Struct.* **37**,

- 2285–2311 (2000).
168. Browaeys, J. T. & Chevrot, S. Decomposition of the elastic tensor and geophysical applications. *Geophys. J. Int.* **159**, 667–678 (2004).
 169. Cowin, S. C. & Mehrabadi, M. On the identification of material symmetry for anisotropic elastic materials. *Q. J. Mech. Appl. Math.* **40**, 451–476 (1987).
 170. Walker, A. M. & Wookey, J. MSAT-A new toolkit for the analysis of elastic and seismic anisotropy. *Comput. Geosci.* **49**, 81–90 (2012).
 171. van Rietbergen, B. & Huiskes, R. Elastic constants of cancellous bone. in *Bone Mechanics Handbook* (ed. Cowin, S. C.) (CRC Press, 2001).
 172. Ibarra Pino, A. A. Estudio del Comportamiento Mecánico del Hueso Trabecular Mediante Técnicas de Homogenización. (Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales, INTEMA (UNMDP-CONICET), 2011).
 173. Silva, a M. H. *et al.* Microstructural Assessment of Cancellous Bone Using 3D Microtomography. *J. Phys. Conf. Ser.* **313**, 12008 (2011).
 174. Ballarre, J. *et al.* Improving the osteointegration and bone-implant interface by incorporation of bioactive particles in sol-gel coatings of stainless steel implants. *Acta Biomater.* **6**, 1601–9 (2010).
 175. Ballarre, J. *et al.* Morphologic and nanomechanical characterization of bone tissue growth around bioactive sol-gel coatings containing wollastonite particles applied on stainless steel implants. *Mater. Sci. Eng. C* **31**, 545–552 (2011).
 176. Oliver, W. C. & Pharr, G. M. Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology. *Journal of Materials Research* **19**, 3–20 (2004).
 177. Coathup, M. J., Blunn, G. W., Flynn, N., Williams, C. & Thomas, N. P. A comparison of bone remodelling around hydroxyapatite-coated, porous-coated and grit-blasted hip replacements retrieved at post-mortem. *J. Bone Joint Surg. Br.* **83**, 118–123 (2001).
 178. Niebur, G. L., Yuen, J. C., Hsia, a C. & Keaveny, T. M. Convergence behavior of high-resolution finite element models of trabecular bone. *J. Biomech. Eng.* **121**, 629–635 (1999).
 179. Guedes, J. M. & Kikuchi, N. Preprocessing and postprocessing for materials based on the homogenization method with adaptive finite element methods. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* **83**, 143–198 (1990).
 180. Harrigan, T. P., Jasty, M., Mann, R. W. & Harris, W. H. Limitations of the continuum assumption in cancellous bone. *J. Biomech.* **21**, 269–275 (1988).
 181. Gill, P. E., Murray, W., Saunders, M. A. & Wright, M. H. Procedures for optimization problems with a mixture of bounds and general linear constraints. *ACM Trans. Math. Softw.* **10**, 282–298 (1984).
 182. Gill, P. E., Murray, W. & Wright, M. H. *Numerical Linear Algebra and Optimization*. (Addison-Wesley Pub. Co., 1991).
 183. Laugier, P. & Haïat, G. Introduction to the Physics of Ultrasound. in *Bone Quantitative Ultrasound* 29–45 (Springer Netherlands, 2011). doi:10.1007/978-94-007-0017-8_2

184. Anderson, C. C. *et al.* Phase Velocity of Cancellous Bone: Negative Dispersion Arising from Fast and Slow Waves, Interference, Diffraction, and Phase Cancellation at Piezoelectric Receiving Elements. in *Bone Quantitative Ultrasound* 319–330 (Springer Netherlands, 2011). doi:10.1007/978-94-007-0017-8_12
185. Haïat, G., Padilla, F., Cleveland, R. O. & Laugier, P. Effects of frequency-dependent attenuation and velocity dispersion on in vitro ultrasound velocity measurements in intact human femur specimens. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **53**, 39–51 (2006).
186. Haïat, G. *et al.* Optimal prediction of bone mineral density with ultrasonic measurements in excised human femur. *Calcif. Tissue Int.* **77**, 186–192 (2005).
187. Wear, K. A. The effects of frequency-dependent attenuation and dispersion on sound speed measurements: applications in human trabecular bone. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **47**, 265–73 (2000).
188. Wear, K. A. A numerical method to predict the effects of frequency-dependent attenuation and dispersion on speed of sound estimates in cancellous bone. *J. Acoust. Soc. Am.* **109**, 1213–1218 (2001).
189. Shutilov, V. *Fundamental Physics of Ultrasound*. (Gordon and Breach, 1988).
190. Hosokawa, A. & Otani, T. Acoustic anisotropy in bovine cancellous bone. *J. Acoust. Soc. Am.* **103**, 2718–2722 (1998).
191. Lee, K. II, Roh, H.-S. & Yoon, S. W. Acoustic wave propagation in bovine cancellous bone: application of the Modified Biot-Attenborough model. *J. Acoust. Soc. Am.* **114**, 2284–2293 (2003).
192. Lee, K. II & Yoon, S. W. Comparison of acoustic characteristics predicted by Biot's theory and the modified Biot-Attenborough model in cancellous bone. *J. Biomech.* **39**, 364–368 (2006).
193. Hughes, E. R., Leighton, T. G., Petley, G. W. & White, P. R. Ultrasonic propagation in cancellous bone: A new stratified model. *Ultrasound Med. Biol.* **25**, 811–821 (1999).
194. Kaczmarek, M., Kubik, J. & Pakula, M. Short ultrasonic waves in cancellous bone. *Ultrasonics* **40**, 95–100 (2002).
195. Lee, K. II, Humphrey, V. F., Leighton, T. G. & Yoon, S. W. Predictions of the modified Biot-Attenborough model for the dependence of phase velocity on porosity in cancellous bone. *Ultrasonics* **46**, 323–330 (2007).
196. Cardoso, L., Teboul, F., Sedel, L., Oddou, C. & Meunier, A. In vitro acoustic waves propagation in human and bovine cancellous bone. *J. Bone Miner. Res.* **18**, 1803–1812 (2003).
197. Fellah, Z. E. A. *et al.* Application of the biot model to ultrasound in bone: Direct problem. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **55**, 1508–1515 (2008).
198. Fellah, Z. E. A., Chapelon, J. Y., Berger, S., Lauriks, W. & Depollier, C. Ultrasonic wave propagation in human cancellous bone: Application of Biot theory. *J. Acoust. Soc. Am.* **116**, 61–73 (2004).
199. Sebaa, N. *et al.* Ultrasonic characterization of human cancellous bone using the Biot theory: Inverse problem. *J. Acoust. Soc. Am.* **120**, 1816–1824 (2006).
200. Mano, I. *et al.* Development of novel ultrasonic bone densitometry using acoustic

- pameters of cancellous bone for fast and slow waves.
- Jpn J Appl Phys*
- 45**
- , 4700:02 (2006).
201. Mizuno, K., Matsukawa, M., Otani, T., Laugier, P. & Padilla, F. Propagation of two longitudinal waves in human cancellous bone: an in vitro study. *J. Acoust. Soc. Am.* **125**, 3460–6 (2009).
 202. Haïat, G., Padilla, F., Peyrin, F. & Laugier, P. Fast wave ultrasonic propagation in trabecular bone: numerical study of the influence of porosity and structural anisotropy. *J. Acoust. Soc. Am.* **123**, 1694–1705 (2008).
 203. Hosokawa, A. Simulation of ultrasound propagation through bovine cancellous bone using elastic and Biot's finite-difference time-domain methods. *J. Acoust. Soc. Am.* **118**, 1782–1789 (2005).
 204. Williams, J. L. Ultrasonic wave propagation in cancellous and cortical bone: prediction of some experimental results by Biot's theory. *J. Acoust. Soc. Am.* **91**, 1106–1112 (1992).
 205. Laugier, P. Instrumentation for in vivo ultrasonic characterization of bone strength. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **55**, 1179–1196 (2008).
 206. Laugier, P., Droin, P., Laval-Jeantet, a M. & Berger, G. In vitro assessment of the relationship between acoustic properties and bone mass density of the calcaneus by comparison of ultrasound parametric imaging and quantitative computed tomography. *Bone* **20**, 157–65 (1997).
 207. Kaufman, J. J., Wei Xu, Chiabrera, A. E. & Siffert, R. S. Diffraction effects in insertion mode estimation of ultrasonic group velocity. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **42**, 232–242 (1995).
 208. Bossy, E., Talmant, M. & Laugier, P. Three-dimensional simulations of ultrasonic axial transmission velocity measurement on cortical bone models. *J. Acoust. Soc. Am.* **115**, (2004).
 209. Bossy, E., Padilla, F., Peyrin, F. & Laugier, P. Three-dimensional simulation of ultrasound propagation through trabecular bone structures measured by synchrotron microtomography. *Phys. Med. Biol.* **50**, (2005).
 210. Haïat, G., Padilla, F., Peyrin, F. & Laugier, P. Variation of ultrasonic parameters with microstructure and material properties of trabecular bone: a 3D model simulation. *J. Bone Miner. Res.* **22**, 665–674 (2007).
 211. Hakulinen, M. A. *et al.* Ability of ultrasound backscattering to predict mechanical properties of bovine trabecular bone. *Ultrasound Med. Biol.* **30**, 919–927 (2004).
 212. Andersen, E. D. & Andersen, K. D. Presolving in linear programming. *Math. Program.* **71**, 221–245 (1995).
 213. Mehrotra, S. On the Implementation of a Primal-Dual Interior Point Method. *SIAM J. Optim.* **2**, 575–601 (1992).
 214. Zhang, Y. *Solving large-scale linear programs by interior-point methods under the Matlab * Environment*[†]. *Optimization Methods and Software* **10**, (1998).
 215. Altman, A. & Gondzio, J. Regularized symmetric indefinite systems in interior point methods for linear and quadratic optimization. *Optim. Methods Softw.* **11**, 275–302 (1999).
 216. Coleman, T. F. & Li, Y. A Reflective Newton Method for Minimizing a Quadratic

- Function Subject to Bounds on Some of the Variables. *SIAM J. Optim.* **6**, 1040–1058 (1996).
217. Nocedal, J. & Wright, S. J. *Numerical Optimization*. (Springer New York, 2006). doi:10.1007/978-0-387-40065-5
218. Kachanov, M. & Sevostianov, I. On quantitative characterization of microstructures and effective properties. *Int. J. Solids Struct.* **42**, 309–336 (2005).
219. Svanberg, K. A Class of Globally Convergent Optimization Methods Based on Conservative Convex Separable Approximations. *SIAM J. Optim.* **12**, 555–573 (2002).
220. Wächter, A. Short Tutorial: Getting Started With Ipopt in 90 Minutes. *Comb. Sci. Comput.* 1–17 (2009).
221. Díaz, A. & Sigmund, O. Checkerboard patterns in layout optimization. *Struct. Optim.* **10**, 40–45 (1995).
222. Jog, C. S. & Haber, R. B. Stability of finite element models for distributed-parameter optimization and topology design. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* **130**, 203–226 (1996).
223. Sigmund, O. & Petersson, J. Numerical instabilities in topology optimization: A survey on procedures dealing with checkerboards, mesh-dependencies and local minima. *Struct. Optim.* **16**, 68–75 (1998).
224. Sigmund, O. Morphology-based black and white filters for topology optimization. *Struct. Multidiscip. Optim.* **33**, 401–424 (2007).
225. Fachinotti, V. D., Toro, S., Sánchez, P. J. & Huespe, A. E. Sensitivity of the thermomechanical response of elastic structures to microstructural changes. *Int. J. Solids Struct.* **69–70**, 45–59 (2015).
226. Tortorelli, D. A. & Michaleris, P. Design sensitivity analysis: Overview and review. *Inverse Probl. Sci. Eng.* **1**, 71–105 (1994).
227. Maple. (2017).
228. Liu, K. & Tovar, A. An efficient 3D topology optimization code written in Matlab. *Struct. Multidiscip. Optim.* **50**, 1175–1196 (2014).
229. Yan, X., Huang, X., Zha, Y. & Xie, Y. M. Concurrent topology optimization of structures and their composite microstructures. *Comput. Struct.* **133**, 103–110 (2014).
230. Viceconti, M. *et al.* The ‘standardized femur program’ proposal for a reference geometry to be used for the creation of finite element models of the femur. *J. Biomech.* **29**, 1241 (1996).
231. Tsouknidas, A., Anagnostidis, K., Maliaris, G. & Michailidis, N. Fracture risk in the femoral hip region: A finite element analysis supported experimental approach. *J. Biomech.* **45**, 1959–1964 (2012).
232. Sarikanat, M. & Yildiz, H. Determination of Bone Density Distribution in Proximal Femur by using the 3D Orthotropic Bone Adaptation Model. *J Eng Med* **1**, 1–11 (2011).
233. Cui, W. Q. *et al.* Age-and region-dependent changes in three-dimensional microstructural properties of proximal femoral trabeculae. *Osteoporos. Int.* **19**,

- 1579–1587 (2008).
234. Hazrati Marangalou, J., Ito, K., Taddei, F. & van Rietbergen, B. Inter-individual variability of bone density and morphology distribution in the proximal femur and T12 vertebra. *Bone* **60**, 213–220 (2014).
 235. Pueyo, J., Ripalda, P. & Forriol, F. Cambios morfológicos del fémur con el sexo y la edad. Estudio con TAC. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* **47**, 354–361 (2003).
 236. Carter, D. R., Orr, T. E. & Fyhrie, D. P. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. *J. Biomech.* **22**, 231–244 (1989).
 237. Jacobs, C. R., Simo, J. C., Beaupré, G. S. & Carter, D. R. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *J. Biomech.* **30**, 603–613 (1997).
 238. Wu, J., Aage, N., Westermann, R. & Sigmund, O. Infill Optimization for Additive Manufacturing—Approaching Bone-Like Porous Structures. *IEEE Trans. Vis. Comput. Graph.* **24**, 1127–1140 (2018).
 239. Luo, Y., Wu, C., Lode, A. & Gelinsky, M. Hierarchical mesoporous bioactive glass/alginate composite scaffolds fabricated by three-dimensional plotting for bone tissue engineering. *Biofabrication* **5**, (2013).
 240. Sobral, J. M., Caridade, S. G., Sousa, R. A., Mano, J. F. & Reis, R. L. Three-dimensional plotted scaffolds with controlled pore size gradients: Effect of scaffold geometry on mechanical performance and cell seeding efficiency. *Acta Biomater.* **7**, (2011).
 241. Detsch, R., Uhl, F., Deisinger, U. & Ziegler, G. 3D-Cultivation of bone marrow stromal cells on hydroxyapatite scaffolds fabricated by dispense-plotting and negative mould technique. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **19**, (2008).
 242. Wu, C., Luo, Y., Cuniberti, G., Xiao, Y. & Gelinsky, M. Three-dimensional printing of hierarchical and tough mesoporous bioactive glass scaffolds with a controllable pore architecture, excellent mechanical strength and mineralization ability. *Acta Biomater.* **7**, (2011).
 243. Serra, T., Planell, J. A. A. & Navarro, M. High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomater.* **9**, 5521–5530 (2013).
 244. Seyednejad, H. *et al.* In vivo biocompatibility and biodegradation of 3D-printed porous scaffolds based on a hydroxyl-functionalized poly(ϵ -caprolactone). *Biomaterials* **33**, (2012).
 245. Fu, Q., Saiz, E. & Tomsia, A. P. Direct ink writing of highly porous and strong glass scaffolds for load-bearing bone defects repair and regeneration. *Acta Biomater.* **7**, (2011).
 246. Catros, S. *et al.* Laser-assisted bioprinting for creating on-demand patterns of human osteoprogenitor cells and nano-hydroxyapatite. *Biofabrication* **3**, (2011).
 247. Doraiswamy, A. *et al.* Laser microfabrication of hydroxyapatite-osteoblast-like cell composites. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* **80**, (2007).
 248. Harris, M. L., Doraiswamy, A., Narayan, R. J., Patz, T. M. & Chrisey, D. B. Recent progress in CAD/CAM laser direct-writing of biomaterials. *Mater. Sci. Eng. C* **28**, (2008).
 249. Guillotin, B. *et al.* Laser assisted bioprinting of engineered tissue with high cell

- density and microscale organization. *Biomaterials* **31**, (2010).
250. Williams, J. M. *et al.* Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering. *Biomaterials* **26**, (2005).
 251. Shuai, C. *et al.* Structure and properties of nano-hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering with a selective laser sintering system. *Nanotechnology* **22**, (2011).
 252. Duan, B. *et al.* Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering. *Acta Biomater.* **6**, (2010).
 253. Pereira, T. F. *et al.* Effect of process parameters on the properties of selective laser sintered Poly(3-hydroxybutyrate) scaffolds for bone tissue engineering: This paper analyzes how laser scan spacing and powder layer thickness affect the morphology and mechanical properties. *Virtual Phys. Prototyp.* **7**, (2012).
 254. Lan, P. X., Lee, J. W., Seol, Y.-J. & Cho, D.-W. Development of 3D PPF/DEF scaffolds using micro-stereolithography and surface modification. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **20**, (2009).
 255. Lee, J. W., Ahn, G., Kim, D. S. & Cho, D.-W. Development of nano- and microscale composite 3D scaffolds using PPF/DEF-HA and micro-stereolithography. *Microelectron. Eng.* **86**, (2009).
 256. Ronca, A., Ambrosio, L. & Grijpma, D. W. Preparation of designed poly(d,l-lactide)/nanosized hydroxyapatite composite structures by stereolithography. *Acta Biomater.* **9**, (2013).
 257. Bian, W. *et al.* Design and fabrication of a novel porous implant with pre-set channels based on ceramic stereolithography for vascular implantation. *Biofabrication* **3**, (2011).
 258. Kalita, S. J., Bose, S., Hosick, H. L. & Bandyopadhyay, A. Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling. *Mater. Sci. Eng. C* **23**, (2003).
 259. Liu Tsang, V. & Bhatia, S. N. Three-dimensional tissue fabrication. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, (2004).
 260. Lam, C. X. F., Savalani, M. M., Teoh, S.-H. & Hutmacher, D. W. Dynamics of in vitro polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: Accelerated versus simulated physiological conditions. *Biomed. Mater.* **3**, (2008).
 261. Schantz, J.-T. *et al.* Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts. II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo. *Tissue Eng.* **9**, (2003).
 262. Lam, C. X., Hutmacher, D. W., Schantz, J. T., Woodruff, M. A. & Teoh, S. H. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo. *J. Biomed. Mater. Res. A* **90**, (2009).
 263. Russias, J. *et al.* Fabrication and in vitro characterization of three-dimensional organic/inorganic scaffolds by robocasting. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* **83**, (2007).
 264. Tarafder, S., Balla, V. K., Davies, N. M. N. M., Bandyopadhyay, A. & Bose, S. Microwave-sintered 3D printed tricalcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **7**, 631–641 (2013).

265. Khalyfa, A. *et al.* Development of a new calcium phosphate powder-binder system for the 3D printing of patient specific implants. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **18**, (2007).
266. Klammert, U. *et al.* 3D powder printed calcium phosphate implants for reconstruction of cranial and maxillofacial defects. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* **38**, (2010).
267. Lam, C. X. F., Mo, X. M., Teoh, S. H. & Hutmacher, D. W. Scaffold development using 3D printing with a starch-based polymer. *Mater. Sci. Eng. C* **20**, (2002).
268. Fielding, G. A. G. A., Bandyopadhyay, A. & Bose, S. Effects of silica and zinc oxide doping on mechanical and biological properties of 3D printed tricalcium phosphate tissue engineering scaffolds. *Dent. Mater.* **28**, 113–122 (2012).
269. Suwanprateeb, J., Sanngam, R., Suvannapruk, W. & Panyathanmaporn, T. Mechanical and in vitro performance of apatite-wollastonite glass ceramic reinforced hydroxyapatite composite fabricated by 3D-printing. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **20**, (2009).
270. Suwanprateeb, J., Sanngam, R. & Suwanpreuk, W. Fabrication of bioactive hydroxyapatite/bis-GMA based composite via three dimensional printing. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **19**, (2008).